

Aus der Augenklinik der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE SIMULTANEN ZUSTANDSÄNDERUNGEN
DES BLUTDRUCKES UND DES INTRAOCULAREN DRUCKES
UNTER DEM EINFLUSS VASODILATATORISCHER PHARMAKA

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Hildor-Konrad Bell
aus Hermannstadt/Siebenbürgen

Mainz 1976

I. EINLEITUNG UND FRAGENSTELLUNG	1
II. THEORETISCHES	2
1. Allgemeine Grundlagen des...	2
2. ...	3
3. ...	4
4. ...	5
5. ...	6
6. ...	7

Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf

- 1. Gutachter: Professor Dr. P.-D. Steinbach
- 2. Gutachter: Professor Dr. A. Nover

III. ...	8
IV. ...	9
V. ...	10
VI. ...	11
VII. ...	12
VIII. ...	13
IX. ...	14
X. ...	15
XI. ...	16
XII. ...	17
XIII. ...	18
XIV. ...	19
XV. ...	20
XVI. ...	21
XVII. ...	22
XVIII. ...	23
XIX. ...	24
XX. ...	25
XXI. ...	26
XXII. ...	27
XXIII. ...	28
XXIV. ...	29
XXV. ...	30
XXVI. ...	31
XXVII. ...	32
XXVIII. ...	33
XXIX. ...	34
XXX. ...	35
XXXI. ...	36
XXXII. ...	37
XXXIII. ...	38
XXXIV. ...	39
XXXV. ...	40
XXXVI. ...	41
XXXVII. ...	42
XXXVIII. ...	43
XXXIX. ...	44
XL. ...	45
XLI. ...	46
XLII. ...	47
XLIII. ...	48
XLIV. ...	49
XLV. ...	50
XLVI. ...	51
XLVII. ...	52
XLVIII. ...	53
XLIX. ...	54
L. ...	55
LI. ...	56
LII. ...	57
LIII. ...	58
LIV. ...	59
LV. ...	60
LVI. ...	61
LVII. ...	62
LVIII. ...	63
LIX. ...	64
LX. ...	65
LXI. ...	66
LXII. ...	67
LXIII. ...	68
LXIV. ...	69
LXV. ...	70
LXVI. ...	71
LXVII. ...	72
LXVIII. ...	73
LXIX. ...	74
LXX. ...	75
LXXI. ...	76
LXXII. ...	77
LXXIII. ...	78
LXXIV. ...	79
LXXV. ...	80
LXXVI. ...	81
LXXVII. ...	82
LXXVIII. ...	83
LXXIX. ...	84
LXXX. ...	85
LXXXI. ...	86
LXXXII. ...	87
LXXXIII. ...	88
LXXXIV. ...	89
LXXXV. ...	90
LXXXVI. ...	91
LXXXVII. ...	92
LXXXVIII. ...	93
LXXXIX. ...	94
LXXXX. ...	95
LXXXXI. ...	96
LXXXXII. ...	97
LXXXXIII. ...	98
LXXXXIV. ...	99
LXXXXV. ...	100



Inhaltsverzeichnis:

I.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II.	METHODE	6
	1. Anatomische Besonderheiten des Kaninchenauges	6
	2. Narkose und Kontrollversuche	7
	3. Lagerung des Tieres	10
	4. Messung des arteriellen Blutdruckes (RR)	12
	5. Messung des intraocularen Druckes (IOD)	13
	6. Beschreibung der Meßgeräte	15
III.	ERÖRTERUNG THEORETISCHER PROBLEME DER ZU MESSENDEN GRÖSSE "INTRAOCULARER DRUCK" (IOD)	19
	a) 1. Variable: Abflußwiderstand	20
	b) 2. Variable: Füllungsgrad der i.o. Gefäße	22
	c) 3. Variable: Kammerwasser (KW)	23
	d) Quantitative IOD-Berechnung	31
IV.	KLASSIFIZIERUNG, PHARMAKOLOGIE UND KLINISCHE BEMERKUNGEN ZU DEN GEPRÜFTEN PRÄPARATEN	33
IV.	ERGEBNISTABELLEN	37
	1. Fludilat ^R	
	2. Trental ^R	
	3. Hydergin ^R	
	4. Eupaverin ^R	
	5. Zusammenfassende Tabellen	
VI.	ERLÄUTERUNG DER TABELLARISCHEN DATEN	44
VII.	ANALYSE DER ERGEBNISSE, BEZOGEN AUF DIE PROBLEMATIK DER FRAGESTELLUNG	53
VIII.	DISKUSSION	59
IX.	ZUSAMMENFASSUNG	74
X.	LITERATURVERZEICHNIS	77

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Ziel vieler Überlegungen und therapeutischer Versuche ist die Erhaltung des Gesichtsfeldes beim Glaukom und das Vermeiden möglicher schädigender Kausalfaktoren.

a) Blutdruck und Gefäßzustand als Ursache von Gesichtsfeldausfällen

Die Tatsache, daß Glaukome in Verlauf und Prognose außerordentlich unterschiedlich sein können, bewegte schon früher viele Autoren, nach anderen pathogenetischen Faktoren außer dem klassischen Kardinalsymptom "intraocularer Hochdruck" zu suchen.

Während z.B. bei den einen Patienten bei relativer Druckkonstanz im "Normbereich" Gesichtsfelddefekte eine rasche Progredienz zeigen, weisen andere eine Drucktoleranz auf, d.h. sie zeigen trotz deutlicher Drucksteigerung über Jahre hinaus kaum Gesichtsfeldverluste.

Auch die oft gemachte Feststellung, daß besonders in Spätstadien der Gesichtsfeldverfall sich druckunabhängig entwickelt (da auch eine operative Druckentlastung nicht unbedingt ein Stagnieren des degenerativen Geschehens garantiert), unterstreicht die Bedeutung zusätzlicher pathogenetischer Vorgänge. 1936 wies SOBIANSKY auf den Zusammenhang zwischen Blutdruck und intraocularem Druck hin. Er hielt einen zu niedrigen Blutdruck bei normalem intraocularem Druck für die Ursache einer Exkavation und Sehnervenatrophie. Beim "Glaukom ohne Hochdruck" empfahl er Erhöhung des systolischen Blutdruckes und Senkung des intraocularen Druckes (IOD).

1962 zeigten LOBSTEIN u. a., daß ein erhöhter RR sich bei Patienten mit erhöhtem IOD im Sinne einer Verzögerung des Gesichtsfeldverfalles auswirkt.

1963 stellte SACHSENWEGER einen signifikanten Unterschied in der Entwicklung der Gesichtsfeldausfälle, abhängig vom RR, fest. Während die Ausfälle bei Hypertonikern gering sind, finden sich bei Hypotonikern erhebliche Ausfälle im Gesichtsfeld.

1969 machte FELDMAN die Feststellung, daß bei Glaukompatienten mit Nervenfaserverletzungen und Papillenexkavation bei 60 % der Fälle klinisch manifeste Vasopathien vorhanden waren, während bei den Gefäßgesunden sich in einem hohen Prozentsatz ein niedriger Blutdruck zeigte.

1972 unterstrich HEILMANN durch seine genauen Untersuchungen über den Zusammenhang von Gesichtsfeld, RR und IOD den starken Einfluß des Blutdruckes auf den Zustand und die Größe des Gesichtsfeldes; er verglich die Wirkung von Diamox^R und Catapressan^R, dabei zeigte sich

1. Diamox, das nur den intraocularen Druck senkt, den Blutdruck aber nicht beeinflusst, führt zur Besserung der Gesichtsfeldausfälle als Folge einer besseren Durchblutung.
2. Catapressan, das sowohl den intraocularen Druck als auch den Blutdruck senkt, führt zu keiner Verbesserung von Gesichtsfeldausfällen.

Eine Drucksenkung im Auge, die von einem RR-Abfall begleitet wird, hat also keinen positiven Effekt auf das Gesichtsfeld.

HELLMANN fordert mit Nachdruck, den Faktoren Vasopathie und RR, die besonders auch bei fehlendem i.o. Hochdruck Gesichtsfeldschädigungen verursachen können, erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Bei Verlaufskontrollen des Glaukoms muß den Gesichtsfeldmessungen vor IOD-Messungen der Vorrang gegeben werden, da diese allein eine gute Prognose und Therapiebestätigung ermöglichen.

DRANCE (1962) und VANDERBURG (1966) maßen ophthalmodynamometrisch den Perfusionsgradienten in normalen und glaukomatösen Augen. Sie fanden, daß Patienten mit Glaukom entweder einen niedrigen Perfusionsgradienten oder eine Anamnese von cardio-vaskulärem Kollaps, massiven gastrointestinalen Blutungen oder Myocard-Infarkt hatten.

Andere Autoren, wie LAMBER (1936), McLEAN (1957) und HARRINGTON (1959), registrierten Gesichtsfeldausfälle nach Blutdrucksenkungen durch antihypertensive Überdosierung oder durch Schocks und Herzarrhythmien.

Die oben angeführten Beispiele klinischer Beobachtungen sehen die Imbalance der beiden Kausalfaktoren RR und IOD als Hauptvoraussetzung für eine Gesichtsfeldschädigung an. Diese Imbalance führt zur Ischämie der intraocularen Gefäße und schließlich zu Nutritionsschäden, zuerst in Gebieten, die aus anatomischen Gegebenheiten empfindlicher sind. Die höchste Druckempfindlichkeit zeigen dabei die Papillenkapillargefäße chorioidalen Ursprungs, die bei 60 mmHg Außendruck kollabieren, während dies in der Chorioidea selbst erst bei 90 mmHg und an den Retinagefäßen sogar erst bei 116 mmHg der Fall ist. Ein zusätzlicher vaskulärer Faktor, wie z.B. die Arteriosklerose, beschleunigt die Ischämie.

Auch viele experimentelle Arbeiten können die vaskuläre Hypothese stützen, die die intraoculare Ischämie der Imbalance von IOD und RR zuschreibt.

ERNEST und POTTS bestätigen 1971 Ischämie-Erscheinungen bei IOD-Erhöhung mittels Temperaturabfall im Sehnervenkopf.

Experimentelle Angiographien auch beim Menschen (BLUMENTHAL et al 1970, 1971) zeigen, daß IOD-Erhöhung, wie z.B. durch Anwendung einer Saugglocke, den Durchfluß senken; charakteristisch ist erstens der Durchflußstillstand der chorioidalen Gefäße schon bei niedrigeren Druckerhöhungen als in den retinalen Gefäßen, zweitens die circumpapillären Chorioidalgefäße kollabieren früher als die übrigen Chorioidalgefäße. HAYREH (1970) konnte ähnliche angiographische Veränderungen durch Senkung des systemischen Blutdruckes erzeugen.

Auch photometrische Messungen (BROADFOOT et al 1961) des vom Fundus reflektierten Lichtes ergaben, daß während der Bulbuskompression eine Verminderung des Aderhautdurchflusses stattfindet.

b) Fragestellung

Die mannigfaltigen Vermutungen und Beobachtungen sowohl aus dem klinischen als auch dem theoretischen Bereich - daß Gesichtsfeldschädigung aus einer Imbalance zwischen systemischen Blutdruck (RR) und IOD resultieren - drängen die folgende Frage auf:

Wie wirken sich die in der allgemeinen Medizin verbreiteten, in verschiedenen therapeutischen Zielrichtungen eingesetzten vasoaktiven Pharmaka (in unserem Fall Vasodilatoren) auf das intraoculare Gefäß- und Druckgeschehen aus ?

Gibt es eventuell unerwünschte Nebenwirkungen (RR-
Abfall über längere Zeit oder bedenkliche IOD-Erhö-
hungen), die den Einsatz in Frage stellen ?

II. Methode

Ziel der Versuchsanordnung ist eine direkte und möglichst empfindliche und kontinuierliche Parallelregistrierung des intraocularen Druckes (IOD) und des Systemblutdruckes. Während die kontinuierliche Blutdruckmessung über Elektromanometer auch unblutig heute in der Medizin zur Langzeitüberwachung möglich ist, gibt es kein Gerät, das ohne Eröffnung der Augenvorderkammer den IOD fortlaufend registrieren würde. Die äußerliche Augendruckmessung steht unter dem Zwang, das Cornealepithel möglichst zu schonen, was zwangsweise zu Kurzzeitmessungen führt und diese damit fragmentarisch und die aufgezeichneten Kurven ungenau macht. Obwohl man sich durch das Experiment am Tier mit dem Aussagewert von menschlichen Verhältnissen entfernt, benützt man den Tierversuch, um eine verfeinerte Methode erst möglich zu machen.

1. Anatomische Besonderheiten des Kaninchenauges

- a) Es gibt zwei Aa. ophthalmicae:
 - interna aus der A. carotis interna für Bulbus, Orbita und Muskulatur,
 - externa aus der A. carotis externa für Tränenorgane und Lider.
- b) Die Aa. ciliares anteriores fehlen.
- c) Der Circulus arteriosus iridis maior läuft nicht wie beim Menschen im Ciliarkörper, sondern in der Iris.
- d) Eine echte A. centralis gibt es nicht. Die A. centralis retinae stammt aus einem Ast einer hinteren Ciliararterie. Sie versorgt nur das Gebiet der Markstrahlen. Die übrige Netzhaut ist gefäßfrei.

- e) Es gibt keine arterio-venösen Kurzschlüsse, so daß das ganze Blut über die Choriocapillaris gehen muß. (Jede Füllvolumenverschiebung betrifft die ganze Aderhaut).
- f) Die Venen sind zahlreicher und treten mehr in den vorderen Bereich der Sklera.

Das Fehlen einer ausgeprägten A. centralis spielt keine Rolle, da diese selbst in voller Ausprägung beim Menschen aus der Sicht ihres Volumens für das Druckgeschehen keine Rolle spielt.

2. Narkose und Kontrollversuche

Eine Versuchsanordnung, die möglichst gut erhaltene physiologische Bedingungen erfordert, setzt natürlich eine sehr flache Narkose voraus. Ein Präparat, das eine solche Narkose ermöglicht, muß:

- ein gutes Ansprechen auf kleine Dosisschwankungen zeigen,
- rasch abgebaut werden,
- in der Eliminierung möglichst von der renalen Ausscheidung unabhängig sein (da diese in verschiedenen Narkosestadien reduziert ist oder sogar stagniert),
- eine allgemeine Muskelerschlaffung gewährleisten, ohne eine Atemdepression zu bewirken.

Das von uns verwandte Präparat Pentothal scheint diesen Anforderungen ausreichend zu entsprechen.

Es ist ein gutes Sedativum (ohne analgetische Wirkung), das in der Narkoseprämedikation Verwendung findet. Pentothal wird in der Leber abgebaut.

Während wir am Anfang unserer Experimente eine günstige

Anfangs- und Erhaltungsdosis suchten, machten wir folgende überraschende Feststellung: bei stärkerer Konzentration des Präparates kam es vor, daß bei Nachlassen der Narkose ein Nachspritzen genau das Gegenteil des von uns erwarteten Effektes brachte: Während normalerweise der IOD und der RR gedämpft wurden, kam es vor, daß beide Parameter stiegen, während das Tier plötzlich aus dem Toleranz- in das Excitationsstadium kam, sich straffte, zuckte, den Kopf bewegte, nieste etc. Wie auch lokale Nekrosen an der Einspritzstelle des Ohres bewiesen, muß Pentothal in hoher Konzentration einen starken Gewebereiz setzen, der vom nicht analgesiarten Tier in Narkose so stark empfunden werden muß, daß er als Weckreiz wirkt (die Dämpfungswirkung des Präparates wurde durch den massiven peripheren Reiz durchbrochen). Hier zeigte schon allein die Narkose vor dem eigentlichen Versuchsbeginn, daß der IOD und der RR in beiden Richtungen konform gehen können. Weiter konnte man folgern, daß der Muskeltonus oder "Gewebsdruck" eine bedeutende Rolle spielt: Sank der Muskeltonus, so resultierte daraus eine Entspannung der Gefäße, der RR fiel und damit auch die Füllung der Aderhaut.

Erhöhte sich der Muskeltonus durch die Reizwirkung des Narkotikums, dann stieg parallel damit der RR. Dieser wiederum sorgte für einen starken Schub in die Aderhautgefäße, folglich kam es auch zu einer IOD-Steigerung. Diese analgetische Wirkung von Pentothal (Barbituraten allgemein), wurde 1973 auch von SOLOSKO beschrieben.

Bei einem Verhältnis 500 mg Pentothal : 40 ml NaCl auf 3000 g Tier war die Verträglichkeit durchgehend gut, es gab beim Nachspritzen nur noch den erwarteten Dämpfungs-

effekt (RR und IOD sanken). Die Entspannung wurde vertieft.

Um die Narkose möglichst auf dem gleichen Niveau zu stabilisieren, benutzten wir nach erhöhter Anfangsdosis von 5-6 ml die Motorspritze mit einem Schub von 0, 1-0, 2 ml/min.

Die starke Verdünnung bringt eine Dosierungserleichterung, doch wirft sie andererseits auch den Verdacht der Volumenbelastung auf. Zur Kontrolle spritzen wir im Leerversuch NaCl 7, 5 ml, das fünffache der zehnmütigen Motorspritzeleistung, und fanden keinen RR- und IOD-Effekt.

1972 bestätigten BERROTH, THIEL und van ZWIETHEN, daß erst ab 30 ccm NaCl Volumenbelastung venöse Drucksteigerung sowie RR- und IOD-Anstieg auftreten.

MÜLLER-JENSEN beschreibt 1964 auch den Einfluß der allgemeinen Narkose auf den Lid- und Muskeltonus, sowie den RR und stellt fest, daß im Toleranzstadium (Muskeltonus gesenkt) der IOD sinkt, während im Excitationsstadium (Muskeltonus steigt) auch der IOD steigt.

SCHMIEDEBERG, THIEL und van ZWIETHEN stellten 1971 eine Umkehrbarkeit des Barbiturateffektes fest: Bei kleinen Dosen stieg der IOD, während bei einer dreifach größeren Dosierung IOD und RR gleichzeitig sanken.

Bei allen Versuchen haben wir nur Tiere mit einem Gewicht zwischen 2750 und 4000 g verwandt.

Da das Tier in Pentothalnarkose praktisch nur schläft, ist eine ergänzende Lokalanästhesie, wie z.B. Kerakain-Tropfen am Auge und 2%iges Scandicain an der Operationsstelle des Blutdruckkatheters, unbedingt erforderlich.

Die Augen wurden nicht bedeckt, das Licht im Versuchsraum war gedämpft, um die Pupillen nicht in eine Provokationsstellung zu bringen, sie blieben meist mittelweit. Der Cornealreflex blieb erhalten, jedoch gaben wir kurz nach der Kanüleneinführung noch unter der Wirkung des hierzu benötigten Kerakains einen Tropfen hydrophilen Gels zur Vermeidung der Hornhaut austrocknung. Dieser Tropfen hat den positiven Nebeneffekt, daß er gering vergrößert (Vorsatzlinse), was die Beurteilung der Kanülenlage begünstigt. Das anfangs verwendete Kochsalz mußte öfters appliziert werden und irritierte über den provozierten Cornealreflex das Tier.

3. Lagerung des Tieres

Die Lagerung kann als Teil der Narkose betrachtet werden. Will man eine möglichst flache Narkose haben, muß man eine möglichst "reizlose" Lagerung finden.

Auf unserem Op.-Tisch gab es zwar auch die verstellbaren Extremitätenklemmen, wir fanden jedoch heraus, daß das Tier wesentlich toleranter und ruhiger war, wenn wir es nicht fixierten.

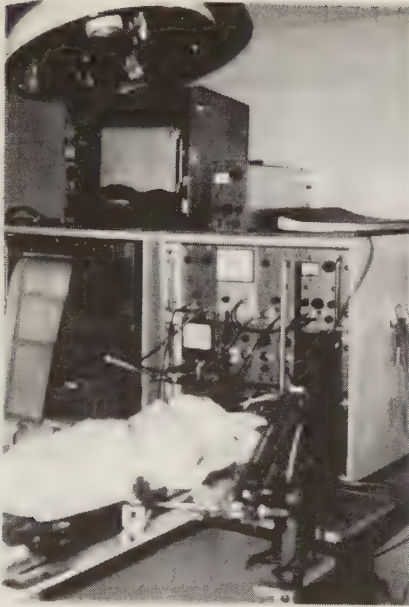


Abb. 1: Lagerung der Versuchstiere bei der Messung von Blutdruck und intraocularem Druck.

Gleich nach Kathetereinführung in die Vorderkammer und in die A. femoralis konnten wir das Tier, wie auf dem Bild zu sehen (Abb. 1), völlig frei liegen lassen und hatten eine größere Gewähr, daß es bei flacher Narkose "am Tisch bleibt" als nach Festmachen.

Ein wichtiger Teil der Lagerung ist die möglichst gute Isolation und Konstanterhaltung der Körpertemperatur. Weil die Narkose an sich schon die Wärmeregulation, sei es durch zentrale Dämpfung, sei es durch Beeinträchtigung des peripheren Gefäßtonus, stört, muß man versuchen, durch Lagerung auf einer temperaturkonstanten Platte, die, wie in unserem Fall, über eine Umwälzpumpe mit einem Thermostaten gekoppelt war, oder durch ein Heizkissen stärkere Temperaturschwankungen abzufangen.

Weiterhin sahen wir von einem Anklammern ab, weil ein Spreizen z.B. der Vorderläufe Thoraxspannungen erzeugt, die auf jeden Fall die Atemexcursionen beeinflussen und durch intrathorakale Druckveränderungen auch über den veränderten zentralen Venendruck Fernwirkungen auf den IOD haben.

4. Messung des arteriellen Blutdruckes (RR)

Aus zwei Gründen wurde der Katheter zur arteriellen RR-Messung in die A. femoralis gelegt:

- a) Wollten wir ein unbeabsichtigtes Tangieren des Hals-sympathicus durch die entstehenden Operationstraumata und eventuelle Gewebsödeme verhindern.
- b) Kann auch der Katheter einen unbeabsichtigten Druck auf die in unmittelbarer Nachbarschaft liegende Jugularisvene mit dem Resultat einer Einflußstauung und einer entsprechenden IOD-Erhöhung über die episkleralen Venen ausüben.

Der Katheter wurde mit einer Lösung 1:4 Heparin (Liquemin^R): NaCl gefüllt, um eine Koagulation an der Katheterspitze zu verhindern. Zusätzlich wurde in größeren Abständen der Katheter über den Dreivegehahn in Richtung Gefäß mit kleinen Mengen (0,5 ml) durchgespült.



Abb. 2: Kanüle zur intraocularen Druckmessung in der Vorderkammer.

5. Messung des intraocularen Druckes (IOD)

Nach lokaler Anästhesie mit Kerakain^R wurde mit einer 1er-Kanüle in den nasalen Lidwinkel eingegangen. (Im nasalen Lidwinkel läßt sich die Konjunktiva, die am Umschlag von Nickhaut zum Bulbus sehr locker ist, gut erfassen). Es wurde darauf geachtet, daß die Kanüle möglichst exakt in der Achse nasaler-temporaler Lidwinkel liegt, um beim Lidschluß eine Kompression seitens des Lides auf die Kanüle und damit eine Verschiebung dieser zu verhindern (Abb. 2). Der reflektorische Lidschluß konnte ungehindert erfolgen. Der Lidschluß selbst macht bekanntlich auch IOD-Erhöhungen. DUKE-ELDER registrierte 1919 beim Hund nach normalem Lidschlag eine IOD-Erhöhung um 5 mmHg und nach Reizung des 7. Hirnnerven eine Erhöhung um 25 mmHg.

COMBERG und STROEVER stellten 1923 am Menschen beim vorsätzlichen Lidschluß eine IOD-Steigerung von 18 auf 70 mm Hg fest. Unsere Kurven registrierten auch steile Lidschlußzacken, doch waren sie wegen ihrer äußerst geringen Dauer ohne Einfluß auf den Gesamtverlauf. Zu Beginn der Versuche fielen uns auch bei normalem Blutdruck nach Einstich unterschiedliche Kurvenverläufe auf: Entweder war der Ursprungsdruck niedrig und pendelte sich erst nach einer vorhergehenden Erhöhung ein, oder er war von Anfang an hoch, um dann auf den späteren Durchschnittswert abzufallen.

Solche intraoculare Druckschwankungen beobachteten 1922 auch LOWENSTEIN und HAHN während lang dauernder manometrischer Aufzeichnungen und bezeichneten sie als primären und sekundären Druckanstieg (letzteren auch als primären Spätanstieg).

Als Ursache eines Druckanstieges nach Einstich in die Vorderkammer erkannte DUKE-ELDER 1932 eine mechanische Irisreizung. Er konnte mittels i.v. Spritzung von Trypanblau feststellen, daß während der Reizung der Regenbogenhaut die Gefäße permeabel wurden und ein Filtrat austreten ließen, das den IOD-Anstieg verursacht.

Während DUKE-ELDER eine Histaminfreisetzung im Irisgewebe vermutete, welche die Gefäßreaktionen über einen Axonreflex induziert, wird dieser Vorgang heute der Wirkung von Prostaglandinen zugeschrieben. (BUCCI et al 1972).

Den primären Anstieg versucht man durch Vermeiden der Irisberührung durch die Kanüle möglichst auszuschalten.

Neben dem möglichen Artefakt in der IOD-Kurve durch Iris-

reizung ist auch durch Kammerwasserverlust, der zu einer Bildung von fibrinhaltigem sekundären Kammerwasser führt, eine Beeinträchtigung des Druckverlaufes möglich.

ZWIEAUER et al. konnten 1951 mittels eines Dicumarolderivates (Antikoagulans) -in die Vorderkammer appliziert- den übermäßigen Druckanstieg nach Kammerwasserverlust stoppen.

HAGEN zeigte schon 1925, daß nach wiederholtem Ablassen der Vorderkammer das sich neu bildende Kammerwasser jeweils proteinreicher wird.

Diese Erkenntnisse über die Wirkung des sogenannten sekundären Kammerwassers auf den IOD verbieten strengstens eine weitere Druckmessung nach Abfluß eines größeren Teils des Kammerwassers (KW), da die Werte nicht mehr physiologisch sind. Meistens muß nach Kammerwasserabfluß der Versuch sowieso gestoppt werden, da das Fibrin die Kanülenspitze zusetzt.

Zur Praevention des Eindringens geringster Mengen Fibrin in die Kanülenspitze wird diese, wie auch der Katheter, mit 1:5 Heparin:NaCl gefüllt. Eine höhere Heparinkonzentration könnte die Viskosität im Katheter erhöhen und das System dämpfen.

6. Beschreibung der Meßgeräte

Zur direkten Druckmessung werden ausschließlich Elektromanometer angewendet. Unter Elektromanometern sind Systeme zu verstehen, bei denen die Membranauslenkung am Druckaufnehmer ein elektrisches Signal erzeugt, das verstärkt wird und dann mit einem Direktschreiber oder photographisch registriert werden kann. Kleine Abmessungen des Druckaufnehmers, Null-Lagekonstanz und Linearität über jeden erwünsch-

ten Druckbereich sind die wesentlichen Vorteile des Elektromanometers. Untenstehende Zeichnung zeigt die Meßkette eines Elektromanometers zur Blutdruckregistrierung.

Die Druckaufnehmer sind mechanisch-elektrische Umformer. Durch entsprechende Kanülen oder Katheter wird der zu messende Druck über eine Flüssigkeitssäule an den Aufnehmer übertragen. Die elastische Auslenkung einer Membran, die dem zu messenden Flüssigkeitsdruck ausgesetzt ist, bewirkt die Verstimmung einer aus Dehnungsmessdrähten aufgebauten Brückenschaltung, die die mechanischen Druckänderungen in proportionale elektrische Signale umwandelt (Abb. 3).

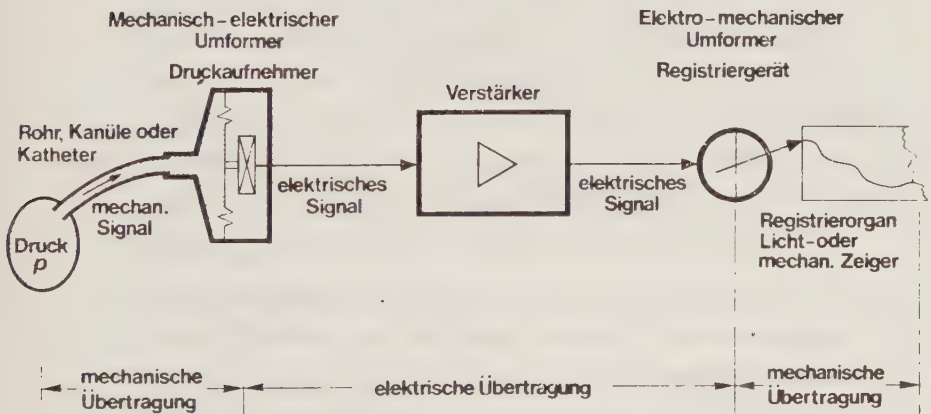


Abb. 3: Schematische Darstellung der Registrierung des Blutdrucks mit dem Elektromanometer.

Theoretisch arbeitet das Gerät trägheitslos, wenn sich die Flüssigkeit in starren Röhren bewegt. Im Falle eines PVC-Katheters ist diese Voraussetzung nicht mehr erfüllt, da zu der konstanten Volumenelastizität des Drucknehmers

(CEC 4.327 - L 322 = $30 \cdot 10^8 \text{ dyn/cm}^5$) die Volumenelastizität des Katheters hinzukommt, was schließlich zu einer Minderung des gesamten Systems führt. Der Dämpfungsgrad soll maximal bei 0,6 bis 0,8 liegen.

Da beim IOD Drucke bis maximal 50 mm Hg die Katheterwand belasten, nehmen wir aus physikalischen Erwägungen an, daß der Katheter (Innenradius 0,7 mm, außen 1,2 mm) unter diesen Bedingungen als starres Rohr betrachtet werden kann. Der transmurale Druck hat eine zu geringe Effizienz für eine Katheterwanddehnung, so daß eine Dämpfung, die rechnerisch ins Gewicht fiel, nicht auftritt.

Peinlichst genau muß allerdings beim Füllen des Druckkopfes sowie der Katheter und der Dreiwegehähne darauf geachtet werden, daß keine Luftblasen haften bleiben, da diese eine ganz massive Dämpfung und damit Ergebnisverfälschung bewirken können. Der Druckbereich der verwandten Druckaufnehmer betrug 0 - 750 Torr (mmHg), die Empfindlichkeit: 5 mikro V/Volt und Torr. Linearitätsfehler: kleiner als 0,5 % der Signalgröße. Verstärkungsdrift in Abhängigkeit der Temperatur: kleiner als 0,1 % /Grad, idem Nullpunktdrift.

Die Meßsignale kamen von den beiden Drucknehmern zu den Vorverstärkern, wo sie direkt auf einer Zweibereichskala als Momentan- oder Mitteldruck abgelesen werden konnten. Von den Vorverstärkern wurden sie zu dem Hauptverstärker Galvo 19 und von hier zum Helcograph 7 - 200, wo sie über eine Quecksilberhochdrucklampe und bewegliche Subminiaturgalvanometer als beweglicher Lichtstrahl auf lichtempfindliches Papier gelenkt wurden. Der Linearitätsfaktor der Galvanometer bei voller Auslenkung von 200 mm Spitze / Spitze betrug $\pm 2 \%$, in unseren Kurven waren die Auslenkungen viel kleiner (höchstens 60 mm), das entspricht einer

äußerst großen Schreibgenauigkeit.

Zur Vergrößerung der Amplitude und der damit verbundenen besseren Beurteilbarkeit wurde die IOD-Kurve zusätzlich auf einen Kathodenoscillographen übertragen (Abb. 4).

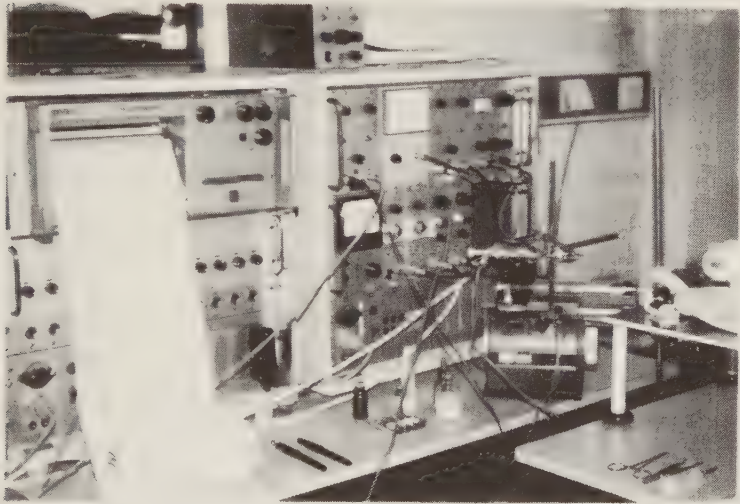


Abb. 4: Versuchsanordnung zur Registrierung des IOD und des Blutdruckes.

III. Erörterung theoretischer Probleme der zu messenden Größe "intraocularer Druck" (IOD)

Die grundsätzliche Kenntnis und Rekapitulation der komplexen Größe IOD ist unabdingbare Voraussetzung für eine spätere Beurteilung und Interpretation möglicher Veränderungen dieser. Der IOD ist eine Summengröße, die mehrere variable Komponenten zusammenfaßt; sie stellt einen positiven Druck (um 15 bis 18 mmHg) gegenüber dem atmosphärischen und kennzeichnet das Auge als Organ mit dem höchsten Gewebedruck (normaler Gewebedruck 2 bis 3 Torr, intracranieller Druck 7 bis 8 Torr).

Erinnert man sich des, aus der Physiologie und der inneren Medizin bekannten, Begriffes "innerer Kreislauf" EPPINGER (1949), so stellt man fest, daß das Auge ein zwar äußerst differenziertes Organ - auf den Gesamtorganismus bezogen, jedoch nichts anderes, als eine besondere Variante des inneren Kreislaufs ist.

Den äußeren Kreislauf stellt der Blutkreislauf mit der art.-venösen Druckdifferenz dar, wobei sich perikapillär der innere Kreislauf - am arteriellen Schenkel die Filtration, am venösen die Rückresorption - vollzieht.

Die eigentliche Versorgung der Zelle findet über die interstitielle Flüssigkeit statt, die sich kontinuierlich regeneriert. Eine eventuell stärkere Filtration proportional zur Resorption wird über eine druckoptimale Parallelschaltung, die Lymphgefäße (Ductus thoracicus), an den Ort des kleinsten Druckes, in die herznahen Venen gebracht.

Der prinzipielle Unterschied zu anderen Regionen des Organismus ist der, daß an dieser Stelle, nämlich " im Auge", der äußere (Blutkreislauf) und der innere (lymphatischer

Kreislauf) gemeinsam in eine relativ rigide Kapsel eingeschlossen sind. Dieser "verkapselte" Teil des Kreislaufs ist aus funktionstechnischer Notwendigkeit auf ein relativ hohes Druckniveau eingestellt.

Während es in anderen Regionen des Organismus im Falle von Abflußstauungen oder Filtrationszunahme durch Flüssigkeitsansammlung zu den bekannten Ödemen kommt, die sich relativ leicht ausbreiten können und erst bei ganz massiver Abflußstörung und längerer Dauer zu Gewebsüberdruck führen, ist eine Volumen-anreicherung "im Auge" sofort Anlaß zu einer Druck-erhöhung. Alle Faktoren, die eine Volumenveränderung verursachen, sind somit am Auge "Druckvariable."

a) 1. Variable: Abflußwiderstand

Entsprechend dem intra- und extraocularen Druckgefälle könnte man annehmen, daß sowohl das Kammerwasser in die vorderen episkleralen Venen, als auch das Blut über die entsprechenden Venen (Vv. vortex und V. centralis retinae) buchstäblich "abfließen" müßten. Der venöse Schenkel innerhalb und außerhalb des Auges hat 7 bis 8 mmHg Druckdifferenz, etwa die gleiche Größenordnung gilt für IOD und vordere Episkleralvenen.

Da dies nicht der Fall ist, muß ein Widerstand dieses vorhandene Druckgefälle ausbalancieren.

BILL et al. (1972) zählte die Mikroporen im Endothel des Schlemm'schen Kanals und konnte den Behauptungen TRIPATHY's (1971), der den Hauptwiderstand in diesem Endothel sah, widersprechen. BILL et al. fanden rechnerisch, daß der Gesamtausflußwiderstand auf dieser Ebene

höchstens 10 % des Gesamtausflußwiderstandes ausmacht. 25 % des Widerstandes entsprechen der Uveo-Skleral-drainage, der Rest von ca. 65 % muß durch das Trabekelwerk bedingt sein.

Die Autoren FINK, FELIX und FLETCHER (1972) fanden elektronenmikroskopisch keinen Unterschied in Größe und Zahl der interzellulären Poren im Begrenzungsendothel des Schlemm'schen Kanals und des Trabekelwerkes bei Glaukom- und Normalaugen.

Diese Feststellung unterstützt einerseits die Vorstellung der Autoren, die eine Verklebung des Schlemm'schen Kanals als Ursache des erhöhten Abflußwiderstandes, z.B. SUSON et al. (1969), NESTEROW (1970), andererseits die Auffassung der Autoren VRABEC (1957) und WOLF (1968), die die Besetzung der trabekulären Zwischenräume mit Hyaluronsäure, via Viskositätsänderung, als Ursache der Widerstandserhöhung ansehen.

Der Kammerwasser-Abfluß wird auf der Basis des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes folgendermaßen berechnet:

$$A = \frac{r^4 \times (P_{IOD} - P_V)}{8n \times L} \quad \text{angeführt bei ABOUL-ESH (1973)}$$

A = Abfluß pro Zeiteinheit

r = Radius der Fontane'schen Räume (Intertrabekulärräume)

P_{IOD} = IOD

P_V = Venöser Druck

n = Viskosität

L = Länge der Fontane'schen Räume

Die Erhöhung des extraocularen venösen Druckes bewirkt über eine Abflußreduzierung eine IOD-Steigerung. Hypothermie steigert die Viskosität, was über einen erhöhten Abflußwiderstand zu einer IOD-Erhöhung führt. Dieser Effekt wird jedoch durch die gleichzeitig stattfindende allgemeine Vaskonstriktion und Senkung der Aktivität des Enzymsystems, das Kammerwasser sezerniert, aufgehoben und übertroffen - Hypothermie bedeutet also insgesamt IOD-Senkung.

b) 2. Variable: Füllungsgrad der i.o. Gefäße

Ein Zusammenhang zwischen dem Füllungsgrad der i.o. Gefäße und der Höhe des IOD wurde schon früh vermutet. So sind die beiden Versuche zum Beweis dieses Zusammenhangs, wie der

Carotiskompressionstest (Abfall der i.o. Blutfüllung, folglich IOD-Senkung) und der

Halsstautest (Steigerung der intraocularen Blutfüllung über venösen Rückstau, folglich IOD-Erhöhung)

als klassisch zu bezeichnen.

NIESEL (1962) konnte bei kalorimetrischer Messung der Aderhautdurchblutung während des Halsstauversuchs demonstrieren, daß der entstehende Venenstau zu einer vermehrten Blutfüllung der i.o. Gefäße führt, der die IOD-Steigerung bewirkt, während gleichzeitig die Durchblutung durch Reduzierung der arterio-venösen Druckdifferenz abfiel.

Der Halsstauversuch deutete schon durch das schnelle Erreichen des Druckmaximums nach 30 Sekunden darauf hin, daß dies nur über eine vermehrte Blutfüllung möglich ist.

THIEL verglich 1931 die Aderhaut wegen ihrer starken Fähigkeit der Füllschwankung mit einem Corpus cavernosum. Seit bekannt ist, daß wegen des Fehlens der sonst üblichen präkapillaren Sphinkteren in den i.o. Kapillaren, sowohl der Retina als auch der Chorioidea, diese alle gleichzeitig geöffnet sind und nicht wie in anderen Gebieten je nach Stoffwechsellaage abwechselnd nur die zentrale Stromkapillare oder die gesamten Netzkapillaren durchströmt werden (FRIEDMANN and OAK 1965, FRIEDMANN et al. 1964) weiß man, daß Volumenschwankungen der Augengefäße nicht über die Anzahl, sondern nur über die Veränderung des Lumens möglich sind.

Insgesamt scheint es, daß die Füllschwankungen der Augengefäße für relativ geringe, jedoch rasche IOD-Schwankungen verantwortlich sind.

Der Zusammenhang zwischen Füllungsgrad der Chorioidea und IOD wurde schon früh erkannt und von vielen Autoren immer wieder unterstrichen. WESSELY (1908), THIEL (1931), NIEDERMEYER (1957) etc.

Die überproportionale Volumenvorrangigkeit der Chorioidea gegenüber den retinalen Gefäßen an der Gesamtfüllgröße läßt sich aus der Beobachtung THIEL's (1928), daß die Hornhautpulscurve nach Embolie der Zentralarterie unbeeinträchtigt ist, ableiten.

c) 3. Variable: Kammerwasser (KW)

In der Produktion des Kammerwassers kann man grundsätzlich zwei Phasen unterscheiden:

Die erste Phase besteht in der Bildung des Ultrafiltrats, das auf Grund hydrostatisch-kolloidosmotischer Kräfte die Kapillaren in Richtung Ciliarstroma verläßt. BILL (1968) hat nach genauen Untersuchungen des Ciliarstromas die Bildung relativ großer Mengen Ultrafiltrats (3,5 mikro l /min) festgestellt. Er fand dafür folgende Erklärung: Im Ciliarstroma befinden sich zum Unterschied von anderen Interstitien sehr viel freie Plasmaproteine, so daß der kolloidosmotische Druck des Ciliarstromas 70 % dessen des Plasmas beträgt. Durch das geringe kolloidosmotische Druckgefälle am Ciliarkörper (das kolloidosmotische Druckgefälle ist normalerweise der Gegenspieler des hydrostatischen Druckes) ergibt sich hier die dominierende Rolle des hydrostatischen Druckes in der Ultrafiltration.

Da durch das Ciliarepithel von den ursprünglichen 3,5 mikro l Ultrafiltrats /min im Ciliarstroma nur 2 mikro l in die Hinterkammer gelangen, ist es nötig, daß außer den 0,5 mikro l, die über die Uveo-Skleraldrainage abgeleitet werden, am venösen Schenkel der Ciliarkapillaren immerhin noch erhebliche Mengen rückresorbiert werden müssen. Hier scheint ein vulnerabler Punkt des IOD-Gleichgewichts zu liegen. Gibt es nämlich einen venösen Stau, so wird der hydrostatische Druck auch am venösen Schenkel größer und die Rückresorption wird geringer. Daraus ergibt sich eine Verdünnung des Ciliarstromas, was über eine Senkung des trans-epithelialen osmotischen Druckes in einer Steigerung der Kammerwasserproduktion resultiert.

Hier, in der ersten Phase der KW-Produktion, scheint der Ansatzpunkt der IOD-senkenden hyperosmolaren Substanzen zu liegen.

Die Feststellung, daß nur ein Teil des Ultrafiltrates in die Kammer fließt und die Konzentrationsverteilung der Elektrolyte und verschiedener organischer Substanzen zwischen Plasma und Kammerwasser tatsächlich anders ist, als es dem Gibbs-Donan'schen Gleichgewicht an biologischen Membranen entspräche, ließ die Vermutung aufkommen, daß der transepitheliale Transport zumindest zu einem bedeutenden Teil ein aktiver, mit eigenen Charakteristika sein muß. Dieser vorwiegend aktive Transport aus dem Stroma in die Kammer kann auch die zweite Phase der Kammerwasserbildung genannt werden. Verschiedene Autoren fanden Indizien zur Unterstützung der Theorie des "aktiven Transportes" oder der "Sekretion."

Ganz typisch ist der Transport von Ascorbinsäure, der einer definierten Transportkapazität entspricht: bis 50 mg% geht die KW-Konzentration der des Blutes konform, weitere Blutspiegelsteigerungen, selbst von 150 mg% lassen die KW-Konzentration unbeeinflusst (KINSEY 1947).

Für aktive oder enzymatische Transportsysteme spricht auch die Erkenntnis von BECKER (1961), daß Temperatursteigerung oder -senkung die KW-Produktion stärker beeinflusst, als durch eine entsprechende Diffusionsveränderung zu erwarten wäre.

Auch Aminosäuren scheinen aktiv transportiert zu werden, da ihr Spiegel im KW höher ist als im Plasma (REDDY et al. 1961).

Die Eigenständigkeit der verschiedenen Transportsysteme zeigt sich auch darin, daß, während Carboanhydratase-Hemmer die Kammerwasserproduktion reduzieren, die Ascorbinsäure-Konzentration im Kammerwasser steigt (Bill 1970).

In der Arbeit von RICHARDSON (1973) sind die trans-epithelialen Transportvorgänge passiver und aktiver Art in Anlehnung an ein modernes Membran-Modell (Abb. 5) differenziert interpretiert worden.

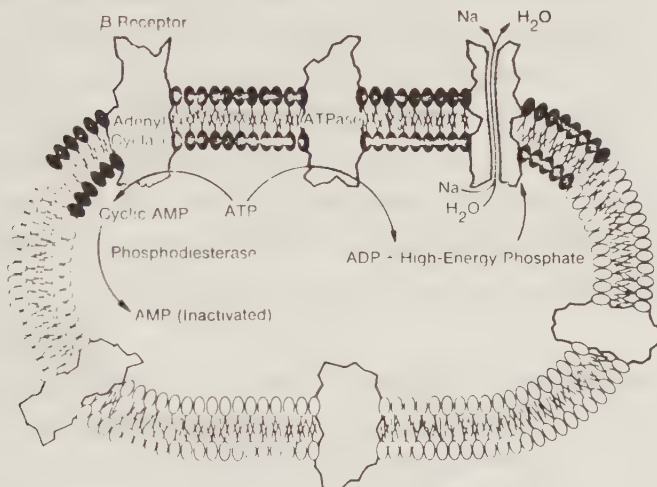


Abb. 5: Die Adenylcyclase scheint der Beta-Rezeptor zu sein. Der Kontakt zwischen dem stimulierenden Hormon (Epinephrin) und dem Regulator-Anteil der Adenylcyclase führt zu einer Verwandlung des intrazellulären katalytischen Anteils des Moleküls, woraus die Katalyse von ATP -in cyclisches AMP resultiert. Das cyclische AMP ist der intrazelluläre Vermittler der Beta-Rezeptorenantwort in allen bekannten Organen.

Das sogenannte Lipid-Globularprotein Mosaic-Modell besteht aus einer doppelreihigen Lipid-Molekularschicht (70-95 % der Membranmoleküle), die von raumförmigen Proteinmolekülen unterbrochen wird. Die Proteinmoleküle

ragen (s. Abbildung) jeweils mit einem Ende beiderseits der Membran in die wässrige Phase und scheinen - wie beim Molekül der Glutaminsynthase schon eindeutig erwiesen - zentrale Mikroporen zu haben. Diese beiden Molekülgruppen scheinen sich in einer ständigen Interaktion zu befinden; so können reversible Veränderungen der Lipoidmolekülorganisation durch Milieu-Veränderung, wie z.B. durch Einführung eines Steroids oder eine pH-Veränderung, eine Strukturveränderung des Proteinmoleküls induzieren. Während im lipiden Substrat der Membran hauptsächlich lipoidlösliche Substanzen passieren, erfüllen die Proteinmoleküle mehrere Funktionen gleichzeitig:

- sie wirken als Enzyme für intrazelluläre Stoffwechselaktivitäten,
- sie ermöglichen den aktiven Transport der großen wasserlöslichen Moleküle,
- sie ermöglichen dank der Mikroporen quer durchs Molekül den Transport von Wasser und kleinen Molekülen.

Die oben geschilderte Mikrostruktur der Membran erlaubt die Erstellung verschiedener Passagemodelle. Entsprechend der Charakteristik der zu passierenden Moleküle oder Ionen (wie Größe, Form, Ladung, Löslichkeit) gibt es die aktive und passive Membranpassage.

1. Die passive Membranpassage:

a) Diffusion

Dank der Diffusion passieren nicht polare ungeladene Moleküle durch die ebenfalls unpolaren Lipidabschnitte der Membran (schwache organische Säuren und Basen befinden sich in einem Lösungsgleichgewicht des lipid-

und wasserlöslichen Stadiums, so daß sie theoretisch alle Membranteile passieren könnten; besonders in der Ophthalmologie werden solche Substanzen oft verwandt, weil hier eine gute Diffusion unerläßlich ist, z.B. Atropin).

b) Filtration

Da sich polare Partikel mit dem unpolaren Lipidteil der Membran nicht mischen, finden sie den Weg, vorausgesetzt ein Molekulargewicht von maximal 500, über die Mikroporen, sie werden "filtriert." Bei dem Prozeß der Filtration spielt eine bedeutende Rolle an dem Zustandekommen des Filtrationsgefälles und des Membranpotentials das Donan'sche Gleichgewicht. Dieses "Filtrationsgleichgewicht" wird jedoch durch den aktiven Transport modifiziert.

2. Die aktive Membranpassage:

Zur Interpretation der aktiven Membranpassage stehen vier Modelle zur Verfügung:

a) Einfacher aktiver Transfer:

Das Protein bindet z.B. extrazellulär Laktose, rotiert und gibt zelleinwärts gekehrt das Laktosemolekül wieder ab.

b) Gekoppelter Transfer:

An den aktiven Jonentransport, wie z.B. Na^+ koppeln sich Aminosäuren.

c) Austauschtransfer:

Dieses aktive Passagemodell scheint bei der KW-Sekretion eine Hauptrolle zu spielen.

Hier wird bei dem Transport z.B. von Na^+ intra- zu extra-

zellulär im Austausch K^+ in inverser Richtung gepumpt. (Verantwortlich ist der Zustand und die Menge des zur Verfügung stehenden Enzyms ATP-ase und des Energie-substrates ATP).

d) Phosphorylierungs-Transfer:

Kohlehydrate werden mittels hochenergetischer Phosphate gekoppelt. Dieser Phosphorylierungsprozeß konkurriert z.B. mit der auch energetischen Aktivierung der Protein-enzyme, wie in c) beschrieben (Kohlehydrat-Phosphorylierung ist gegenüber der Enzymaktivierung bevorzugt).

Wie schon erwähnt, scheint der aktive Na^+ -Transport oder auch die " Na^+ -Pumpe" hauptverantwortlich für die Menge des entstehenden Kammerwassers zu sein:

Dem Na^+ , das aus dem Ciliarstroma in die Hinterkammer gepumpt wird, folgt auf osmotischem Wege Wasser - das zum KW wird. Man kennt heute zwei Enzymsysteme, deren Einflußmechanismus auf die Na^+ -Pumpe gesichert scheint; beide Enzyme sind in Form großer Proteinmoleküle Teile der Membran, somit können sie nach außen als Rezeptoren "Milieu-Veränderungen" wahrnehmen und zell-einwärts entsprechend die modifizierte Enzymaktivität vollziehen. Das eine, das sogenannte energiefreisetzende Enzym $Na^+-K^+-ATP-ase$, setzt hochenergetisches Phosphat aus der Umwandlung von ATP in ADP frei. Dieses Enzym hat eine erstaunliche Sensibilität und reagiert auf die verschiedensten pharmakologischen Wirkgruppen: es konnte gezeigt werden, daß systemisch appliziertes Digoxin bei Glaukompatienten über diesen Mechanismus drucksenkend wirkte. Alkohol scheint ebenfalls einen Hemmeffekt auf ATP-ase zu haben. Wie groß dieser spezifische Effekt ist,

kann schwer eruiert werden, da die gleichzeitige Depression der Osmorezeptoren über eine verstärkte Diurese den Druck auch senkt.

Auch Oligomycin besitzt Na^+ - K^+ -ATP-ase-hemmende Eigenschaften.

Das zweite KW-senkende Membranenzym ist die Adenylcyclase. Diese wird auch als Betarezeptor der Membran betrachtet, da sie von den bekannten Beta-Stimulatoren Epinephrin und Isoproterenol aktiviert wird. Intrazellulär katalysiert die aktivierte Adenylcyclase die Umwandlung von ATP in aktives cyclisches AMP. Die Wirkung der KW-Senkung könnte somit aus der Abschwächung des aktiven Transports durch Reduzierung des ATP-Energiereservoirs erklärt werden.

Andererseits spricht die Wirkung der Phosphodiesterase-Hemmer als KW-Reduktoren für das entstandene AMP selbst als mögliche Ursache für die KW-Reduzierung.

Von den verschiedenen Theorien über die Wirkung der Carboanhydratasehemmer scheint die einer Na^+ -Pumpeninaktivierung mittels einer pH-Verschiebung plausibel:

Da jedes Enzym sein charakteristisches pH-Optimum besitzt, ist es verständlich, daß das wichtigste biologische Puffersystem CO_2/HCO_3 die Enzymaktivität z.B. der Na^+ -Pumpe beeinflusst; d.h. Carboanhydratase-Hemmer verändern das pH, dieses möglicherweise die aktiven KW-Transportsysteme im Sinne einer Senkung. Interessant ist das offensichtliche Vorhandensein von Betarezeptoren an der Epithelmembran um so mehr, als z.B. Betarezeptoren an den intraocularen Gefäßen nicht festgestellt werden konnten. (BILL 1962). -

So könnten z.B. Betasympathikomimetika, die als Vasodilantien zur peripheren Therapie gegeben werden, nicht nur über den Kreislauf, sondern auch am Auge selber über die KW-Produktion Einfluß auf den IOD haben.

Die hohe Sensibilität der Transportmechanismen an der Epithelmembran auf die verschiedensten Pharmaka, wie Steroide, Glykoside, Phosphodiesterase-Hemmer, Carboanhydratase-Hemmer, ja sogar Antibiotika und Alkohol, läßt die Vermutung zu, daß auch andere Substanzen direkt oder indirekt über ihre Metaboliten Nebeneffekte auf den IOD haben könnten.

Solche Erkenntnisse sollten, solange das Wissen über die physiologische und morphologische Infrastruktur der Zellmembran und deren Rezeptoren unvollkommen ist, dazu stimulieren, empirisch die Auswirkung möglichst vieler Substanzen auf den Komplex IOD festzustellen.

d) Quantitative IOD-Berechnung

Inwieweit die oben beschriebenen variablen Komponenten des IOD einzeln quantitativ eine Rolle spielen, geht aus einer bei ABOUL-ESH 1973 angeführten Druckberechnungsformel hervor:

$$\text{IOD} = k (\text{OP}_{\text{aq}} - \text{OP}_{\text{pl}}) + \text{CP}$$

$$k = \text{Abflußkoeffizient}$$

$$\text{OP}_{\text{aq}} = \text{osmorischer Druck des KW}$$

$$\text{OP}_{\text{pl}} = \text{osmotischer Druck des Plasma}$$

$$\text{CP} = \text{Kapillardruck}$$

Die in Lösung befindlichen osmotisch wirksamen Substanzen überwiegen im KW in der Menge von 5 millimol NaCl, das entspricht in osmotischen Druck umgerechnet 170 Torr.

Setzt man die übrigen Werte ein, so ergibt sich folgende Gleichung:

$$\begin{aligned}\text{IOD} &= 0,1 (5170 - 5000) + 30 \\ &= 0,1 (170 + 30) \\ &\quad - 0,1 \times 200 \\ &= 20 \text{ Torr}\end{aligned}$$

Die Gleichung betont die überragende Rolle der osmotischen Differenz von Kammerwasser und Plasma, die durch die aktive Na^+ -Pumpe aufrecht erhalten wird. Sie zeigt, daß kapillare Druckschwankungen, die sich schließlich im Füllungsgrad niederschlagen, einen relativ geringen Einfluß auf den IOD haben.

Erhöht man den Blutdruck bzw. den Kapillardruck theoretisch um 100 %, d.h. z.B. von 30 auf 60 Torr und setzt diese Zahl in die Gleichung, ergibt sich:

$$\begin{aligned}\text{IOD} &= 0,1 (170 + 60) \\ &= 0,1 \times 230 \\ &= 23 \text{ Torr}\end{aligned}$$

Mit anderen Worten: eine Erhöhung des Kapillardruckes um 100 % ergibt eine IOD-Erhöhung von nur 15 %.

IV. Klassifizierung, Pharmakologie und klinische Bemerkungen zu den geprüften Präparaten

Vasodilatoren werden entsprechend ihrem pharmakologischen Wirkmodus in zwei Hauptgruppen eingeteilt:

1. Substanzen, die über die Aktivierung bzw. Blockierung des vegetativen Nervensystems (speziell des Sympaticus) inclusive der entsprechenden Rezeptoren an der Muskelzelle wirken.

a) Antisymphaticotonica

- via der Beeinflussung des Speichersystems in der postgangl. Nervenfasern
- via der Bildung einer falschen Trägersubstanz
- oder durch direkte Blockade der für die Kontraktion der glatten Muskulatur verantwortlichen Alpha-Rezeptoren (Alpha-Sympatolytica).

b) Beta-Sympathomimetica

wirken über die Stimulation der Beta-Rezeptoren vasodilatorisch und tokolytisch.

c) Ganglienblocker

werden eigentlich mehr zur Senkung eines hohen Gefäßtonus (Hypertonie) eingesetzt. Ihre Verwendung ist besonderen Fällen vorbehalten, da ihre sympatholytisch-vasodilatorische Wirkung oft in eine z.T. anhaltende, hypotone Dysregulation mit orthostatischem Kollaps führt; sehr störend ist auch die unvermeidliche Nebenwirkung der gleichzeitig stattfindenden Parasympathicolyse.

d) Zentral angreifende Sympatholytica

werden bevorzugt ebenfalls in der antihypertensiven Therapie verwendet.

2. Substanzen, die an der glatten Muskelzelle selbst angreifen - sie werden unter dem Begriff Spasmolytica zusammengefaßt.

Zur klaren Deutung des Ansatzpunktes der genannten pharmakologischen Wirkgruppen sei hier kurz an die Innervation der intra-ocularen Gefäße erinnert. Während in der A. centralis retinae adrenerge Fasern nur bis zum Bulbuseintritt vorhanden sind (LATIES 1967), wird die Chorioidea sympathisch versorgt. Wie BILL schon 1962 zeigen konnte, sind jedoch ausschließlich Alpha-Rezeptoren vorhanden.

Das Fehlen von Beta-Rezeptoren an den Augengefäßen schließt also eine lokale Wirkung von Beta-Sympathomimetica aus - diese Feststellung von BILL bestätigte sich auch in Arbeiten von GENEÉ (1974) und RODENHÄUSER 1963, die solche Substanzen, z.B. Dilatol, testeten und neben einem Blutdruckabfall, wie zu erwarten, nie eine dilatatorische Wirkung (IOD-Anstieg) am Auge feststellen konnten.

Wir untersuchten Präparate der Gruppe 1 a) und 2, wobei wir jeweils ein Präparat mit einem bekannteren Wirkstoff neben ein neueres stellten, während sich die Versuche auf das neuere Produkt konzentrieren.

Aus der Gruppe 1 a) prüften wir das Alpha-Sympatholyticum HYDERGIN^R (dihydriertes Secale Alkaloid, das sich bei cerebro-vasculärer Insuffizienz und Altershochdruck bewährt hat), sowie TRENTAL^R.

TRENTAL BL 191 (Pentoxifyphyllin) ist ein wasserlösliches Xantinderivat, das über eine Erhöhung der cyclischen 3,5 - AMP-Konzentration, deren Folge eine Hemmung des alpha-

adrenergen Effektes ist, wirkt (BOKSAY et al. 1971).

HEINSIUS und FLAMM berichteten 1973 über Therapieerfolge mit TRENTAL^R sowohl bei retinalen und chorio-retinalen Durchblutungsstörungen, als auch bei vaskulären und entzündlichen Opticusprozessen. HONEGGER berichtet 1973 über ophthalmodynamographisch ermittelte Zunahme des Pulsationsvolumens der A. ophthalmica sowohl im "akuten" wie auch im "chronischen" Versuch nach TRENTAL^R-Gabe.

Zum Zwecke der Feststellung der Erweiterungsfähigkeit der Aderhaut vor Beginn einer vasoaktiven Therapie benutzten 1972 FELLNER und SIMON BL 191 (Pentoxiphyllin). Der Erfolg entsprach der 1969 von RODENHÄUSER vorgeschlagenen "Amylnitritprobe," wobei eine geringere subjektive Belastung als bei der Inhalation von Amylnitrit festgestellt wurde.

Die Substanzen der Gruppe 2 wirken unabhängig von Dichte und Art der Rezeptoren sowie dem Katecholaminspiegel des Blutes in allen Gefäßwänden mit glatter Muskulatur.

Wir prüften aus dieser Gruppe das klassische Spasmolyticum Papaverin EUPAVERIN^R (dessen gute Wirkung speziell bei Kramp fzuständen der glatten Muskulatur altbekannt ist, bei dem jedoch cardiovaskuläre Nebenwirkungen zu beachten sind). Diese Substanz ist ein Cycloheptyl-Derivat tertiärer Aminoäther und wirkt als direkt muskulotropes Spasmolyticum ohne cardiotoxische Nebenwirkungen.

FÖDÖ (1970) stellte nach FLUDILAT-Therapie Visus- sowie Gesichtsfeldverbesserungen im roten Licht bei zwei Patienten mit retobulbärer Neuritis fest, was er als Indikator für eine Hyperämie und eine bessere Versorgung des Sehnervs und der Retina erachtete. KLAUSBERGER und

RAJNA (1970) konnten mit herzphasengesteuerter Angiokinematographie eine deutliche cerebrale KM-Passage-Verringerung feststellen, woraus sie auf ein verbessertes Nutritionsangebot der cerebralen Zirkulation schlossen.

LENGYEL et al. (1970), ausgehend von der Annahme, daß in der Ophthalmologie die funktionellen Untersuchungen über Veränderungen am Auge keine isolierten Befunde ergeben (sondern nur eine simultane Erfassung des cerebro-ocularen Systems ermöglichen), beschrieb eine mäßige Besserung der Sehschärfe, der Blickfähigkeit und der Farbempfindlichkeit nach Gabe von FLUDILAT^R, eben auf der Basis der Funktionsverbesserung des oculo-cerebralen Systems. HORVATH (1970) testete die Auswirkung von Bencyclan auf die Fahrtüchtigkeit bei jungen Fahrern und stellte eine zum Teil signifikante Leistungs- und Fehlerabnahme fest. Die gesteigerte opto-akustische Wahrnehmungs- und Reaktionsfähigkeit führte er auf eine verbesserte Hirndurchblutung zurück.

V. Ergebnis Tabellen

Versuch (Medikament)	Messwerte in mmHg						Messwerte in Sek.						Zeit bis zur Wieder- erholung	Dosis	
	R R			I O D			R R			I O D					
	Ausgangs- wert	Max.	Min.	Ausgangs- wert	Max.	Min.	Ausgangs- wert	Max.	Min.	Ausgangs- wert	Max.	Min.			
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D			
Fludilat															
1	117	87	-	-	102	76	17	22	-	24	120	-	24	120	2 N
2	140	87	-	-	123	72	28	34	-	40	20	-	40	20	2 N
3	136	89	-	-	134	79	44	51	-	38	44	-	38	44	3 N
4	140	87	-	-	128	74	33	36	-	32	32	-	32	32	1 N
5	151	95	-	-	143	80	33	38	-	44	40	-	44	40	2 N
6	112	66	-	-	96	48	14	15	-	32	76	-	32	76	2 N
7	117	75	-	-	90	47	15	-	-	40	-	-	40	-	3 N
8	110	79	-	-	65	32	15	-	12	-	50	-	60	50	3 N
9	107	77	-	-	62	27	13	-	12	-	52	-	102	50	5 N
10	107	79	-	-	50	27	21	-	14	-	64	-	180	64	5 N

11	111	81	-	-	96	66	10, 5	11, 5	-	-	62	26	-	62	26	1 N
12	102	75	-	-	78	51	9	10	-	-	48	24	-	48	24	2 N
13	105	75	-	-	75	39	10	12	-	-	92	92	-	92	92	5 N
14	105	72	-	-	72	36	10	12	-	-	52	76	-	52	76	5 N
15	102	69	-	-	81	42	10	12	-	-	80	84	-	80	84	5 N
16	105	66	-	-	66	27	8	11	-	-	60	68	-	60	68	10 N
17	120	75	-	-	114	63	14	16, 5	-	-	40	36	-	40	36	1 N
18	108	66	-	-	89	33	14	16, 5	-	-	36	34	-	36	34	2 N
19	105	72	-	-	48	24	13, 5	16, 5	11	-	156	12	40	156	52	5 N
20	87	54	-	-	78	39	12	15	-	-	135	80	-	135	80	2 N
21	60	45	-	-	42	30	5, 5	6	-	-	28	50	-	28	50	2 N
22	57	45	-	-	39	30	5, 5	6	5	-	76	120	24	76	144	2 N
23	57	42	-	-	39	30	6	6, 5	5, 5	-	36	24	24	36	48	2 N
24	57	42	-	-	42	33	6	-	5, 5	-	60	-	64	60	64	2 N
25	54	39	-	-	39	27	6, 5	-	6	-	48	-	40	48	40	2 N
26	45	30	-	-	30	21	8	-	7	-	68	-	88	68	88	5 N
27	48	33	-	-	33	24	8	-	7	-	52	-	52	52	52	2 N
28	36	27	42	27	27	18	8, 5	-	7, 5	108	42	-	94	150	94	5 N

Versuch (Medikament)	Messwerte in mmHg										Messwerte in Sek.				Zeit bis zur Wieder- erholung		Dosis
	R R					I O D					R R		I O D				
	Ausgangs- wert		Max. Min.		Ausgangs- wert	Max. Min.		I O D		Anst. Abf.	R R		I O D				
	S	D	S	D		S	D	S	D		S	D					
	Trental																
1	130	77	-	-	100	49	32	35	28	-	54	96	6	54	102	2 N	
2	136	83	140	74	106	49	32	40	30	34	13	194	5	47	199	3 N	
3	119	64	-	-	91	43	31	33	28	-	24	44	9	24	53	2 N	
4	128	64	-	-	102	47	29	30	26	-	15	64	9	15	73	1 N	
5	107	60	-	-	90	45	16	18	-	-	9	103	-	9	103	1 N	
6	108	63	-	-	87	40	15	17	-	-	8	46	-	8	48	1 N	
7	110	65	115	65	82	37	15	19	-	62	18	324	-	80	324	3 N	
8	112	68	-	-	85	40	15	18	-	-	18	160	-	18	160	2 N	
9	107	60	-	-	85	42	16	19	-	-	29	300	-	29	300	2 N	
10	93	52	109	60	57	26	18	28	16	316	81	444	7	397	451	5 N	
11	102	53	-	-	64	28	21	28	19	-	53	500	12	53	512	5 N	
12	96	49	-	-	79	34	22	24	18	-	23	76	19	25	95	2 N	
13	98	51	-	-	59	30	22	-	19	-	33	-	28	33	28	3 N	
14	102	60	102	66	81	42	26	30	24	56	24	180	44	80	224	2 N	

15	97	57	100	62	85	42	25	30	22	24	20	164	36	44	200	2 N
16	111	60	120	70	100	55	18	22	-	112	44	164	-	156	164	1 N
17	108	66	115	71	97	53	14	16	-	86	32	44	-	118	44	1 N
18	125	57	-	-	108	45	24	-	22	-	24	-	100	24	100	2 N
19	122	57	-	-	108	47	16	18	-	-	14	75	-	14	75	2 N
20	117	52	122	57	95	42	16	19	-	4	11	184	-	15	184	2 N
21	108	62	112	65	105	57	22	29	-	20	8	84	-	28	84	3 N
22	108	62	-	-	94	50	19	28	-	-	8	128	-	8	128	3 N
23	107	62	110	62	80	40	20	27	-	102	17	198	-	119	198	5 N
24	107	62	110	60	80	40	18	26	-	56	15	132	-	71	132	5 N
25	105	57	-	-	82	40	12	15	-	-	20	92	-	20	92	3 N
26	105	77	110	82	77	47	13	19	-	434	21	412	-	455	412	3 N
27	112	80	-	-	93	60	21	24	20	-	30	124	24	30	148	2 N
28	123	62	-	-	87	40	30	32	25	-	32	105	13	32	118	2 N
29	115	57	-	-	77	35	28	31	22	-	29	134	20	29	154	2 N
30	110	52	-	-	82	37	26	30	22	-	30	148	16	30	164	2 N
31	105	90	108	93	96	81	9,5	10	9	22	18	30	8	40	38	2 N
32	78	60	-	-	60	51	10	11	-	-	56	32	-	56	32	2 N

33	66	51	-	-	51	42	10,5	11,5	-	-	52	24	-	52	24	1 N
34	66	51	-	-	51	42	11	12	-	-	76	28	-	76	28	2 N
35	60	50	-	-	51	42	9	10	-	-	40	40	-	40	40	2 N
36	60	48	63	54	53	45	9	9,5	8,5	78	20	94	8	98	102	2 N
37	60	48	63	54	45	39	8,5	9	-	34	32	50	-	66	50	5 N
38	51	39	-	-	48	39	6	6,5	-	-	12	8	-	12	8	1 N
39	51	39	-	-	45	39	6	6,5	-	-	20	16	-	20	16	2 N
40	51	39	-	-	42	36	6	6,5	-	-	28	20	-	28	20	5 N
41	48	33	-	-	39	30	6	-	-	-	28	-	-	28	-	2 N
42	48	33	-	-	39	30	6	-	-	-	28	-	-	28	-	5 N
Hydargin																
1	109	62	113	64	72	26	16	18	14	34	31	106	21	65	127	2 N
2	106	55	115	64	64	23	15	17	13	64	52	204	40	116	244	2 N
3	106	57	115	66	76	36	16	19	13	46	20	166	20	66	186	2 N
4	124	72	130	79	85	30	39	43	29	52	36	168	44	88	212	3 N
5	119	70	125	74	76	30	28	34	25	58	22	275	20	80	295	3 N

6	87	51	100	55	74	40	27	28	26	42	10	46	10	52	56	1 N
7	89	53	93	53	68	38	25	27	24	11	12	59	12	23	71	2 N
8	87	57	92	57	75	45	22	23	-	48	10	86	-	58	86	1 N
9	96	60	100	62	75	38	29	30	25	32	18	8	38	50	46	1 N
10	100	62	-	-	66	32	27	31	25	-	56	26	14	56	40	3 N
11	90	57	-	-	75	43	13	18	12	-	12	540	11	12	551	3 N
12	66	43	-	-	60	38	12	-	10	-	46	-	61	46	61	2 N
13	64	40	-	-	60	36	10	-	8	-	22	-	62	22	62	3 N
14	62	36	-	-	57	32	9	-	7	-	37	-	43	37	43	2 N
15	62	38	68	43	56	27	9	-	6	44	26	-	53	70	53	5 N

Eupaverin

1	130	81	-	-	121	72	15	20	-	-	24	120	-	24	120	2 N
2	121	72	135	78	108	60	15	21	-	130	28	256	-	164	250	2 N
3	123	70	151	87	108	53	16	27	-	172	40	404	-	212	404	5 N
4	66	51	-	-	45	36	9	10	8,5	-	24	40	16	24	56	1 N
5	63	51	66	54	39	33	8	9	7,5	14	24	90	16	38	106	2 N
6	57	45	-	-	36	30	9	9,5	8,5	-	32	126	28	32	60	2 N
7	78	66	90	78	51	45	9	10	8	172	38	404	28	210	432	5 N
8	72	60	75	66	48	42	7	8	6,5	10	28	108	20	38	128	2 N
9	66	54	-	-	51	45	6,5	7	-	-	92	48	-	92	48	1 N
10	66	54	72	60	48	42	7	7,5	-	88	32	160	-	120	160	2 N

VI. Erläuterung der tabellarischen Daten

Erläuterung der Dosisbezeichnung ND⁺

Entsprechend der Überlegung, daß 1 Ampulle des jeweiligen Präparates einem Durchschnittskörpergewicht von 70 kg entspricht, wurde die Dosis für 1 kg Körpergewicht berechnet. Z.B. für Fludilat: 5 ml (1 Ampulle) entspr. 70 kg wie 0,0714 ml 1 kg entsprechen. Diese Basisdosis (0,0714 ml/kg) wurde mit dem Gewicht des jeweiligen Tieres multipliziert und ergab die Normaldosis (ND), z.B. bei 4 kg: 0,2856 ml.

Durch diese Berechnung ergibt sich in allen Fällen einer entsprechenden Versuchsreihe die Konstanz des Dosis / Gewichtverhältnisses.

1. Fludilat^R

Dosierung: ND 1 - 10 mal

Zahl der Versuchstiere: 6

Zahl der Versuche: 28

RR-Verlauf:

In allen Positionen zeigte sich ein Blutdruckabfall, der Dosisabhängigkeit aufwies. In einzelnen Fällen konnten wir auch eine leichte Abhängigkeit des Blutdruckabfalles von der Applikationsgeschwindigkeit feststellen. (S. Abbildung).

IOD-Verlauf:

Im Gegensatz zu den uniformen Blutdruckreaktionen waren die Verläufe der IOD-Kurve recht unterschiedlich:

⁺ ND - Normaldosis

- A. Die Mehrzahl, d.h. 16 von 28, der Positionen zeigte während des RR-Abfalles (8-40 mmHg) einen IOD-Anstieg zwischen 1-7 mmHg. (Abb. 6).
- B. 3 von 28 Positionen zeigten während des RR-Abfalles (18-57 mmHg) nach einem geringen Druckabfallminimum (0,5-2,5 mmHg) ein gleichfalls geringes Druckanstiegmaximum (0,5-3 mmHg).
- C. Bei einer der Positionen ergab sich das Bild des unveränderten IOD während des RR-Abfalles (27 mmHg).
- D. Bei den restlichen 8 Positionen zeigte sich ein Parallel-
lauf von IOD- und RR-Abfall (RR-Minimum 9-45 mmHg;
IOD-Minimum 0,5-7 mmHg). (Abb. 7).

In einigen Fällen (5) lag der Blutdruckwert nach Ausklingen des Minimums geringfügig unter dem Ausgangswert (höchstens 6 mmHg). In 4 Fällen pendelte sich auch der IOD nach Abklingen des Maximums auf einen neuen Wert ein, der vom Ruhewert jedoch höchstens um 2 mmHg abwich.

Zeit:

Die Wirkdauer des Präparates am Blutdruck und IOD überstieg nie 2,5 Min.

Fludilat

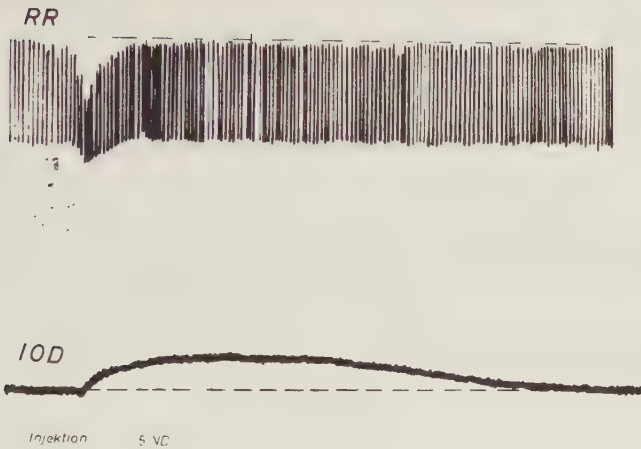


Abb. 6: Anstieg des IOD nach Injektion von Fludilat bei gleichzeitigem RR-Abfall.

Fludilat

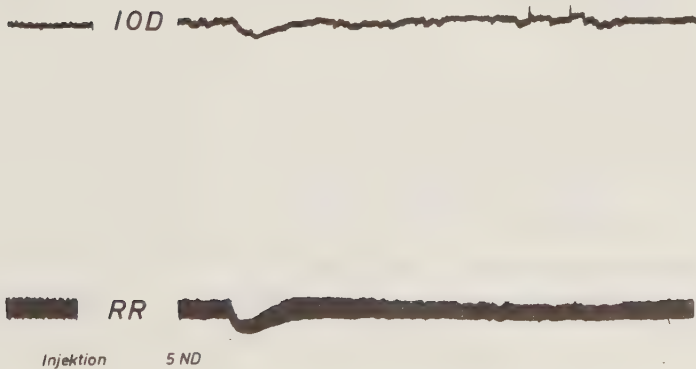


Abb. 7: Absinken des IOD bei gleichzeitigem RR-Abfall nach Injektion von Fludilat, niedriger RR Ausgangswert.

R 2. Trental

Dosierung: ND 1 - 10 mal

Zahl der Versuchstiere: 7

Zahl der Versuche: 42

RR-Verlauf:

Auch bei Trental ergab sich nach i. v. -Applikation ein in allen Positionen wiederkehrender RR-Abfall.

In 17 Fällen folgte auf den obligaten Druckabfall auch ein geringer Druckanstieg, der jedoch bald zum Ruhewert zurückkehrte.

IOD-Verlauf:

Die IOD-Reaktionen verliefen auch bei diesem Präparat uneinheitlich:

- A. Die Mehrzahl, d.h. 23 von 42, zeigte während oder kurz nach dem RR-Abfall (9 - 38 mmHg) einen IOD-Anstieg zwischen 0,5 - 9 mmHg. In 9 dieser 23 Positionen fand sich nach dem obligaten RR-Abfall ein geringes RR -Maximum von 3 - 9 mmHg.
- B. 15 der 42 Positionen wiesen während des RR-Abfalles sowohl einen IOD-Abfall (0,5 - 6 mmHg) als auch einen nachfolgenden Anstieg (0,5 - 10 mmHg) auf. (Abb. 8).
In 5 Fällen gab es auch im Blutdruckverlauf ein geringes Maximum von 3 - 5 mmHg, in einem Fall ein stärkeres Maximum von 16 mmHg, welches sich in einem ihm entsprechenden IOD-Maximum von 10 mmHg auswirkte.
- C. In 2 der 42 Positionen ergab sich während des RR-Abfalles (9 mmHg) keine Veränderung des IOD (bemerkenswert war hier der geringe RR- und IOD-Ruhewert.)

D. In 2 Positionen entsprach einem RR-Abfall von 17 bzw. 39 mmHg (wobei der Ausgangswert nicht mehr ganz erreicht wurde) ein IOD-Abfall (Minimum 2 bzw. 3 mmHg).

Zeit:

Die überwiegende Mehrheit der Fälle zeigte eine maximale Wirkdauer im IOD und RR von 3 Minuten, 3 Fälle (Gruppe A) erreichten den Ruhewert erst nach 5 Minuten, 2 Fälle (Gruppe B) erst nach 8 Minuten.

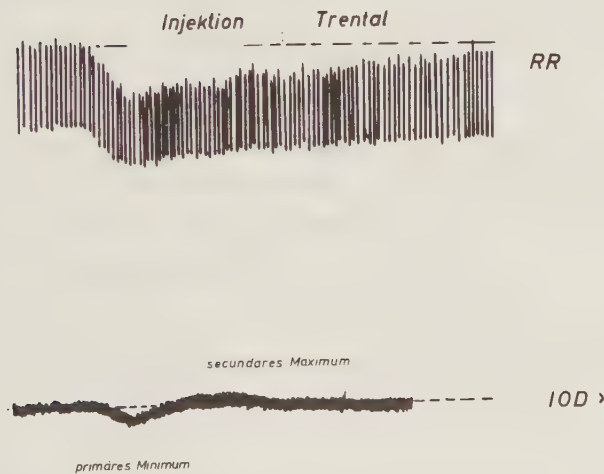


Abb. 8: IOD-Anstieg nach kurzfristigem geringen Abfall nach Injektion von Trental.

3. Hydergin^R

Dosierung: ND 1 - 5 mal

Zahl der Versuchstiere: 3

Zahl der Versuche: 15

RR-Verlauf:

Nach Hydergin zeigte der Blutdruck in allen Fällen zunächst ein Minimum (15 - 43 mmHg), welches für gewöhnlich von einem geringen Maximum (4 - 13 mmHg) gefolgt war. In einem Versuch mit geringem Ruheblutdruck blieben auch die RR-Minima mit 4 - 6 mmHg sehr gering.

IOD-Verlauf:

Hier gab es 3 Reaktionstypen:

- A. Ein Fall von 15 wies ein geringes IOD-Maximum (1 mmHg) auf.
- B. 10 von 15 der Positionen zeigten während der oben beschriebenen Blutdruckschwankungen im IOD einen geringen Abfall (1 - 4 mmHg), der von einem ebenfalls geringen Anstieg (1 - 5 mmHg) gefolgt war. (Abb. 9).
- C. 4 von 15 Positionen wiesen im IOD ausschließlich ein Minimum (2 - 3 mmHg) auf. Dieser Reaktionstyp fiel mit einem auffällig kleinen Ausgangsblutdruck zusammen.

Zeit:

Die Wirkdauer im RR war mit maximal 2 Minuten im allgemeinen kleiner als im IOD (mit maximal 4 Minuten).

In einem Fall (Gruppe B) wurde der Ruhewert im IOD erst nach 9 Minuten wieder erreicht.

Hydergin

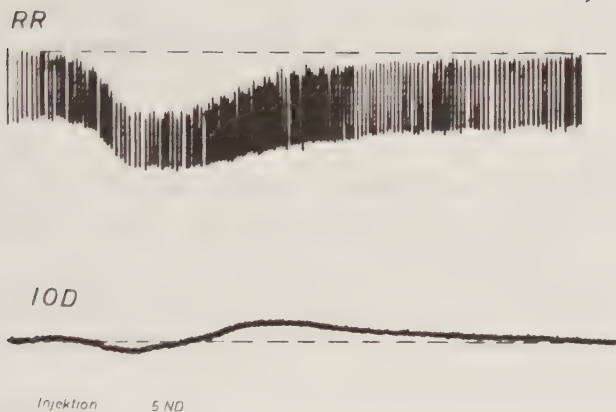


Abb. 9: Nach kurzem geringen Abfall des IOD Anstieg und langsamer Abfall zum Ausgangswert, deutlicher Blutdruckabfall und langsamer Anstieg (Typ B).

4. Eupaverin^R

Dosierung: ND 1 - 5 mal

Zahl der Versuchstiere: 2

Zahl der Versuche: 10

RR-Verlauf:

In beiden Versuchen, die einen sehr unterschiedlichen RR-Ausgangswert hatten, folgte auf einen obligaten Druckabfall in der Mehrzahl der Fälle ein Druckanstieg. (Minimum: 9-27 mmHg; Maximum: 3-15 mmHg; Ausnahme: 1 Maximum von 28 mmHg).

IOD-Verlauf:

Die IOD-Verläufe zeigten stets einen Druckanstieg, wobei auffiel, daß bei hohem Ausgangsdruck des RR hohe Werte erreicht wurden. (5-11 mmHg). (Abb. 10).

Zeit:

Die Wirkdauer stieg mit zunehmender Dosis und erreichte im Extremfall (5 ND) im RR 3 Minuten; im IOD 6 Minuten.

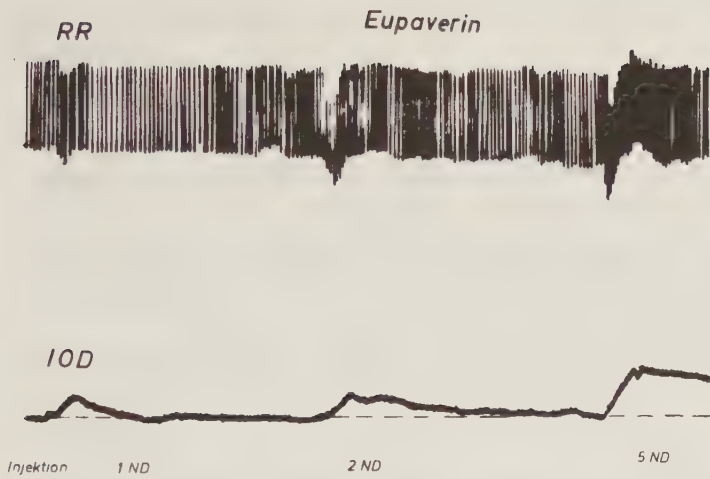


Abb. 10: Blutdruck- und IOD-Verhalten nach Injektion von Eupaverin. Anstieg des IOD in Abhängigkeit von der Dosis bei gleichzeitigem RR-Abfall.

VII. Analyse der Ergebnisse, bezogen auf die Problematik der Fragestellung.

Erinnert man sich des von RODENHÄUSER 1969 eingeführten Modells der sogenannten "Amylnitrit-Probe" und vergleicht es inhaltlich mit unserer Versuchsanordnung, stellt man eine Parallele fest: Die Amylnitrit-Probe geht von einem effizienten Vasodilatator aus und testet die Reaktibilität der Gefäße.

Der Vasodilatatorentest (unser Versuch) geht von einer intakten Reaktibilität (Jungtiere) aus und mißt die Effizienz des Präparates.

Fällt die Amylnitrit-Probe positiv (+) aus, so trifft der effiziente Vasodilatator auf eine intakte Reaktibilität der Gefäße und schlägt sich in einer IOD-Erhöhung oder -Erhaltung, selbst bei abgefallenem RR, nieder.

Fällt der Präparate-Test positiv (+) aus, so muß der Vasodilatator, der auf eine intakte Reaktibilität der Gefäße trifft und sich ebenfalls in einer IOD-Erhöhung oder -Erhaltung, selbst bei abgefallenem RR, niederschlägt, auch effizient sein. Diese Überlegung läßt also von einem effektiven Vasodilatator von vorneherein einen IOD-Anstieg erwarten.

Da ein IOD-Anstieg einerseits (siehe Amylnitrit-Probe) positiv zu bewerten ist, andererseits jede IOD-Erhöhung automatisch die Skepsis der Ophthalmologen mobilisiert, muß ein Präparat, das möglicherweise IOD-Erhöhung macht, nicht nur auf Effizienz, sondern auch auf Unbedenklichkeit (keine Überschreitung von kritischen Druckanstiegen) überprüft werden.

Die Frage nach der Effizienz der von uns getesteten Substanzen muß für alle - geht man von der IOD-Erhöhung als Kriterium aus - positiv beantwortet werden.

Während der Versuche wurden insgesamt 95 Präparate-Applikationen vorgenommen, wobei es in 44 Fällen zu IOD-Abfällen und in 74 Fällen zu IOD-Steigerungen kam, d.h. die überwiegende Zahl der Druckschwankungen war positiv.

Geht man von den als normal akzeptierten IOD-Tageschwankungen (8 mmHg) (RODENHÄUSER) als Kriterium der Unbedenklichkeit pharmakologisch provozierter IOD-Anstiege aus, so kann man diese bis auf 3 von 95 Fällen annehmen.

Der Blutdruck sank in allen Fällen mit erheblichen graduellen Unterschieden. Die Intensität des Blutdruckabfalles bzw. die Höhe des Restblutdruckes nach Applikation spielt im Verlauf des intraocularen Druckes eine auffallende Rolle. Es fielen 3 Faktoren, die sich über den Blutdruck dem IOD-Geschehen mitteilen, auf:

a) Dosis. Hohe Dosen bewirkten immer eine Blutdrucksenkung und außer bei Eupaverin häufig einen IOD-Abfall. (Siehe Abb. 11 und 12).

b) Der cardiale Faktor. Die Intensität des Blutdruckabfalles hängt von der Kompensationsfähigkeit des Herzens ab, das diesen reflektorisch mit Frequenzerhöhung und Kontraktionsverstärkung (höhere Amplitude) beantwortet.

Der cardiale Faktor im Blutdruck- und IOD-Geschehen läßt sich in Abb. 13 gut demonstrieren, wo 2 Tiere mit gleichem Ausgangsdruck den Blutdruckabfall nach der gleichen Dosis unterschiedlich kompensieren, was sich im IOD-Verlauf deutlich zeigt.

c) Der Ausgangswert (Ruhewert) des Blutdruckes spielt für die Möglichkeit einer Dilatation der Augengefäße eine eminente Rolle. Ein niedriger Ausgangswert führte nach weiterem Blutdruckabfall durch das Präparat infolge intraocularen Gefäßkollapses zu einem IOD-Abfall (Abb. 14).

Die Unbedenklichkeit der Präparate sowohl hinsichtlich einer schädlichen IOD-Steigerung, im besonderen aber im Hinblick auf einen Ischämie verursachenden Blutdruckabfall, wurde durch die kurze Wirkdauer unterstrichen.

Die Zeiten lagen für beide Parameter überwiegend unter 5 Minuten. (Ausnahmen: einmal 9 Minuten, zweimal 8 Minuten, zweimal 6 Minuten der IOD-Wirkdauer).

Die vasodilatatorische Wirkdauer, im IOD repräsentiert, ist, obwohl sie jene der Blutdruckschwankung übertrifft, gering.

Wenn auch die vasoaktive Wirkung am Auge nur als Kurzeffekt auffällt, muß der kurzfristig reversiblen Entspannung zumindest die positive Wirkung einer "Gefäßgymnastik" zugeschrieben werden, die bei Dauerwiederholung einer Strukturdegeneration der Gefäßwand bei chronischen Prozessen entgegenwirken könnte.

Zusammenfassend könnte man sagen, daß

- die Präparate einen vasodilatatorischen Effekt zeigten (überwiegend IOD-Anstiege),
- die Größenveränderung beider Parameter keine bedenklichen Werte erreichte (bis auf 3 Ausnahmen) und reversibel waren,
- die Wirkdauer allgemein kurz war (unter 5 Minuten; 5 Ausnahmen von 95 Positionen überschritten diesen Wert).

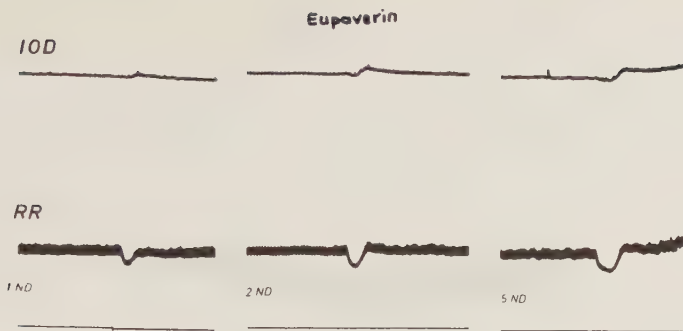


Abb. 11: Blutdruckabfall nach Injektion von Eupaverin;
deutliche Abhängigkeit von der Dosis.

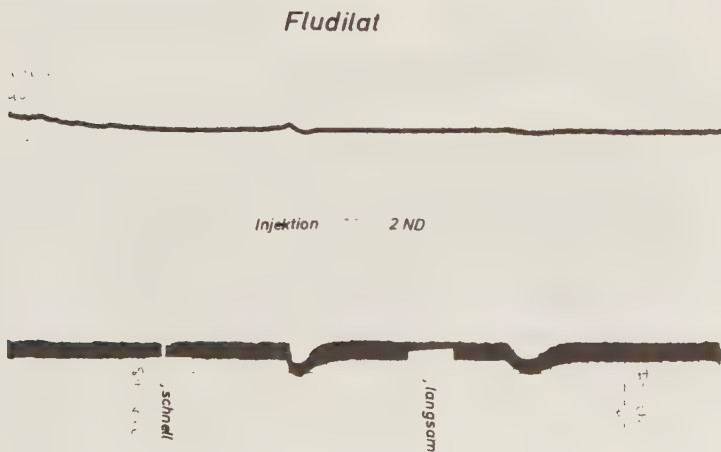


Abb. 12: Dosisabhängigkeit des RR- und IOD-Abfalls am
Beispiel einer schnellen und langsamen Injektion.

Fludilat

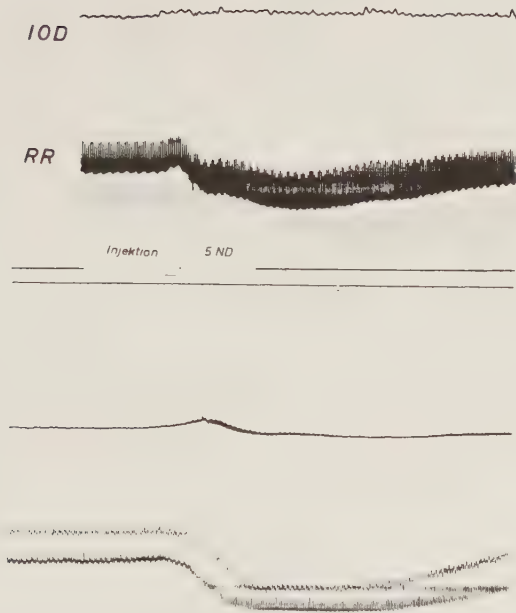


Abb. 13: Blutdruckabfall nach Injektion von Fludilat .
In der oberen Kurve wird durch Erhöhung der Frequenz und der Amplitude der Abfall des RR teilweise aufgefangen - keine IOD-Veränderung. In der unteren Kurve besteht steiler RR-Abfall, der lange anhält. Entsprechend auch in der unteren Kurve Abfall des IOD.

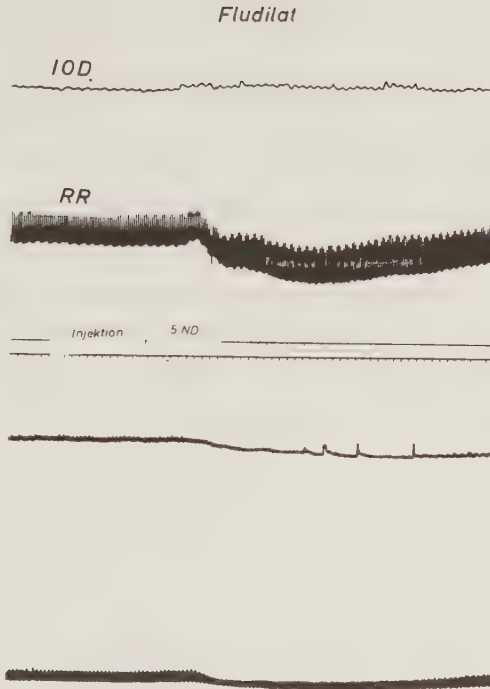


Abb. 14: Injektion von 5 ND Fludilat. Bei gutem RR-Ausgangswert besteht kein Abfall des IOD bei RR-Abfall, sondern ein geringer IOD-Anstieg (obere Kurve). Bei niedrigem Ausgangswert des RR besteht nach Injektion von Fludilat eine Kollapsneigung und als Folge ein Abfall des IOD.

VIII. Diskussion

Der Betrachtung der Kurvenverläufe nach Applikation der Präparate muß vorausgeschickt werden, daß auch in unseren Versuchen die schon lange bekannte, von WESSELY 1908 gemachte Feststellung, daß unter physiologischen Bedingungen der IOD-Kurvenverlauf ein verkleinertes Abbild des RR-Verlaufs ist, immer zutraf. Die beiden Parameter zeigten in ihrer Spontan-Rhythmik einen ausgeprägten, nahezu perfekten Parallelverlauf, was eine rein passive Abhängigkeit des Füllungszustandes der Augengefäße vom systemischen Blutdruck unter physiologischen Bedingungen beweist: Wird der intravasale Druck größer (P_a steigt), füllen und dehnen sich die Augengefäße; durch Volumenvermehrung innerhalb des Bulbus kommt es zum Druckanstieg. Sinkt der intravasale Druck (P_a fällt), neigen die Gefäße zum Kollabieren; der IOD sinkt parallel zum Blutdruck (Abb. 15). Die unter physiologischen Bedingungen vorhandene Parallelität wird nach Applikation der Präparate durchbrochen, die Verlaufsmuster der durch Vasodilatoren induzierten Zustandsänderung von Blutdruck und Augendruck, die in vier Reaktionstypen zur Darstellung kommen, unterstreichen die oben erwähnte unterschiedliche Reaktion an Augengefäßen und den Gefäßen des übrigen Kreislaufs.

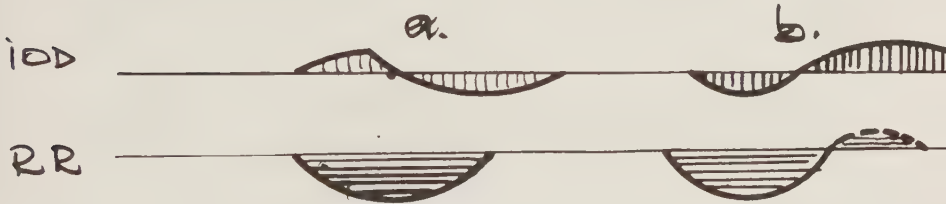
Die vier Reaktionstypen lassen sich zur besseren Übersicht vereinfacht wie folgt darstellen:

Typ A: Während des RR-Abfalls IOD-Anstieg.



a. simultan
b. verzögert

Typ B: Während des RR-Abfalls gibt es (Variante 1) nach ursprünglichem IOD-Anstieg ein sekundäres Minimum oder (Variante 2) nach einem primären Minimum ein sekundäres Maximum. (Trentumkehr im IOD-Verlauf).



Typ C: Bei fallendem RR bleibt IOD konstant.



Typ D: Beide Parameter zeigen einen Abfall.



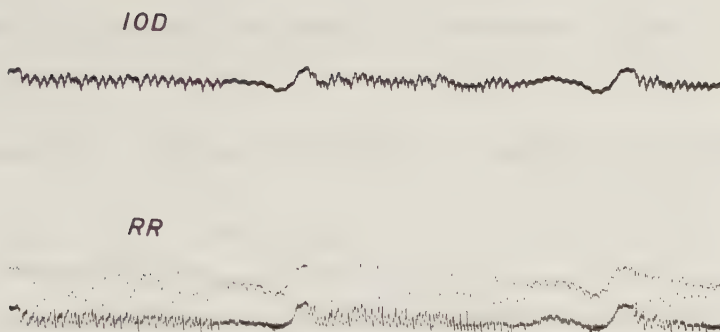


Abb. 15: Paralleles Verhalten von IOD und RR im Tier-
versuch unter physiologischen Bedingungen bei
Versuchsbeginn.

Es fällt auf, daß die Augengefäße sowohl nach Vasodilatoren - trotz RR-Abfalls (Typ A und B) - wie auch nach vasokonstriktorischen Pharmaka - über einen Blutdruckanstieg (passiv) dilatiert werden - in beiden Situationen läßt sich ein kurzfristiger IOD-Anstieg registrieren.

An Hand des Gesetzes von LAPLACE ist es möglich, das paradox scheinende Phänomen des IOD-Anstiegs sowohl nach vasokonstriktorischen als auch vasodilatatorischen Pharmaka zu erklären. Nach dem LAPLACE'schen Gesetz läßt sich der transmurale Druck auch wie folgt darstellen:

$$PTM = k \frac{T}{r}$$

Er ist proportional dem Tonus (T) und umgekehrt proportional dem Gefäßradius (r).

Aus $PTM = k \frac{T}{r}$ und $PTM = P_a - P_{io}$ ergibt sich die Gleichung:

$$k \frac{T}{r} = P_a - P_{io} \quad \text{oder} \quad P_a = k \frac{T}{r} + P_{io}$$

Hieraus folgt, daß der Tonus der Augengefäße im Vergleich zu anderen Kreislaufregionen geringer sein muß, da er den intravasalen Druck (P_a) nicht allein - er wird vom IOD unterstützt - ausbalancieren muß.

Die IOD-Anstieg verursachende Gefäßdilatation am Auge durch Vasokonstriktiva könnte man folgendermaßen erklären: Wenn die in allen Gefäßgebieten vorhandene gleiche Dosis tonussteigernder Substanz den Ausgangstonus um den gleichen Wert erhöht, so erreicht der Augengefäßtonus auf Grund des geringeren Ausgangswertes nie den Wert der übrigen Gefäßgebiete. Der gleichzeitig gestiegene RR wird von dem im Vergleich zum Ausgangstonus zwar gestiegenen, aber immer noch niedrigeren Augengefäßtonus nicht ausbalanciert - die Gefäße dilatieren und der IOD steigt. Durch diesen Dilatationseffekt müßte jetzt eine myogene Gegenregulation provoziert werden; diese bleibt jedoch aus. Im Bulbus - einer "geschlossenen Kapsel" - steigt nämlich mit der Dilatation simultan auch der IOD an, so daß die effektiv wirksame PTM-Zunahme abgeschwächt wird. Es findet nur eine geringe myogene Gegenregulation statt (s. auch LEVIS und MELANDER 1962); der Gefäßdurchmesser nimmt gering zu.

Da die Vasodilatoren nicht spezifisch in dem für die Therapie nötigen Gebiet wirken, kommt die durch Gefäßentspannung bewirkte allgemeine Blutdrucksenkung oft nicht zum gewünschten Erfolg. Auch der Begriff "Vasodilatator" ist eigentlich unkorrekt, denn diese Substanzen können nur den Tonus der Muskulatur senken. Ob eine Dilatation stattfindet, hängt von dem vorherrschenden Restblutdruck ab. Der Begriff "Vasorelaxanz" wäre wirklichkeitsorientierter.

Durch die "Vasodilatoren" werden beide Größen P_a und der Bruch $k \frac{T}{r}$ gesenkt, jedoch mit unterschiedlicher Intensität, so daß sich nach verschiedenen Dosen jeweilige Restgrößen gegenüberstehen, die im Kurvenverlaufmuster den jeweiligen Reaktionstyp ergeben. Hier muß noch daran erinnert werden, daß der Ausgangstonus der Augengefäße - bedingt durch die beiden Größen P_a und IOD - individuell sehr unterschiedlich ist.

Nach der Gleichung $P_a = k \frac{T}{r} + \text{IOD}$ lassen sich die Reaktionstypen entsprechend der sich gegenüberstehenden Restgrößen P_a und $k \frac{T}{r}$ erklären.

Typ A: $k \frac{T}{r}$ sinkt stärker als P_a , folglich steigt der IOD (Abb. 16).

Typ B: In der Auskling- oder Anfangsphase überwiegt vorübergehend die senkende Wirkung im P_a , in den übrigen Phasen findet sich die gleiche Situation wie bei Typ A (Abb. 17 / 18).

Typ C: P_a und $k \frac{T}{r}$ sinken um den gleichen Wert, folglich bleibt der IOD unverändert (Abb. 19).

Typ D: P_a sinkt so stark (ursächlich meist hohe Dosis oder geringer Anfangsblutdruck), daß die Tonusabnahme der Körpergefäße soweit geht, daß der Blutdruck zu gering wird, um die relaxierten Augengefäße noch offen zu halten; sie kollabieren, der IOD sinkt. (Abb. 20)

Die neben dem Augengefäßtonus ausschlaggebende Restblutdruckhöhe ist, wie schon erwähnt, noch von der kardialen Kompensationsfähigkeit abhängig.

Es scheint, daß der geringe Ausgangstonus der Augengefäße eine lokale Dilatation begünstigt. Man könnte sich vorstellen, daß die gleiche Dosis vasodilatierender Substanz am Auge den hier vorhandenen geringeren Gefäßtonus rascher abbaut, so daß in den übrigen Gefäßen ein höherer Resttonus ein Blutdruckniveau ermöglicht, das in der Lage ist, die stärker relaxierten Augengefäße zu dilatieren.

Eine gute Demonstration für den unterschiedlichen Tonusabbau am Auge und den übrigen peripheren Kreislaufregionen sowie die Notwendigkeit einer genügend großen Resthöhe des Blutdruckes als Voraussetzung einer Dilatation ist der Reaktionstyp B1, wo man im Verlauf des IOD eine "Trendumkehr" erkennen kann (Abb. 17). Der Blutdruck fällt ab, erreicht ein Minimum und kehrt wieder zur Norm zurück. Der IOD steigt zuerst, entsprechend dem Typ A; dieser ansteigende Teil fällt mit der abfallenden Flanke des Blutdrucks zusammen. Bis zu einem gewissen Punkt genügt also der Restblutdruck für eine Dilatation der entspannten Augengefäße. Von da ab scheint das Niveau des weiter fallenden Blutdruckes zu gering zu sein, um die Gefäße des Auges noch zu füllen und weit zu stellen. Sie kollabieren, die IOD-Kurve folgt von

Fludilat

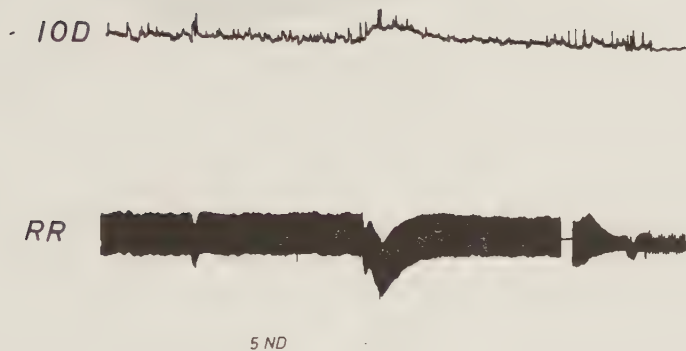


Abb. 16: Intraocularer Druckanstieg nach Injektion von Fludilat bei gleichzeitigem Abfall des Blutdruckes (Reaktionstyp A).

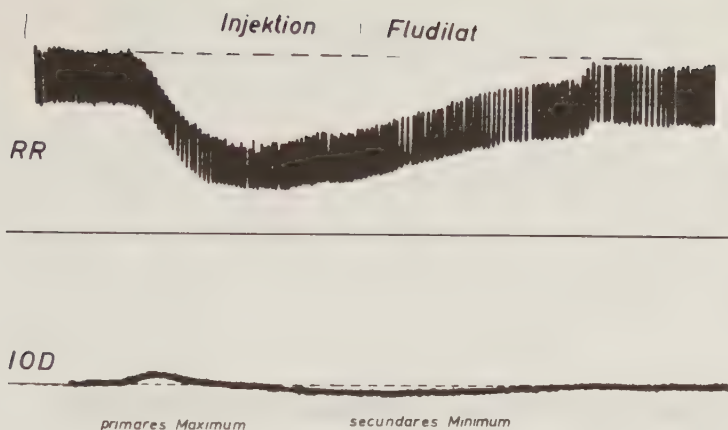


Abb. 17: Intraocularer D_r uckanstieg nach Injektion von Fludilat mit einem späteren geringen Druckabfall (Reaktionstyp B)

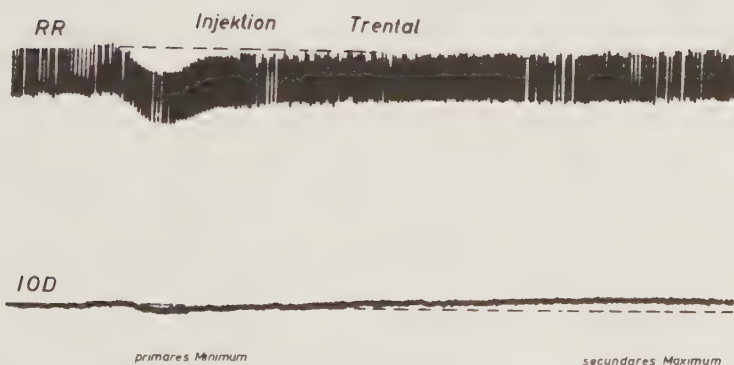


Abb. 18: Kurzfristiges Absinken des IOD nach Injektion von Fludilat, dann anhaltender geringer Anstieg des IOD.

Trental

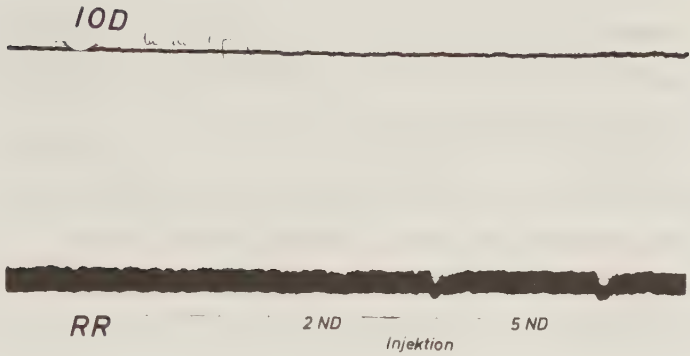


Abb. 19: Gleichbleibender IOD nach Injektion von Trental und Blutdruckabfall, auch nach verschieden hohen Gaben des Medikamentes.

Fludilat

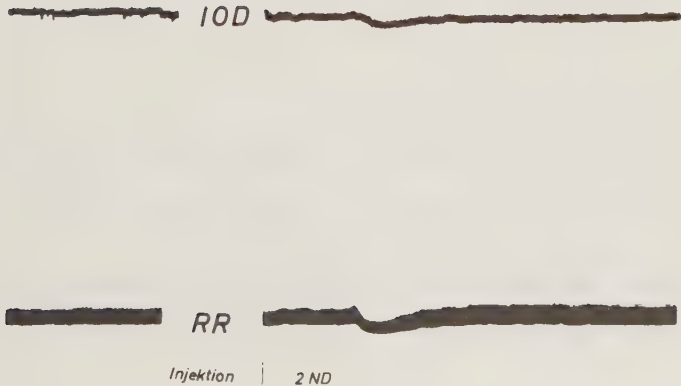


Abb. 20: Parallelverhalten von IOD und RR nach Injektion von Fludilat.

diesem Punkt an in ihrem Verlauf dem RR-Abfall passiv. Es entsteht nach dem primären Maximum ein sekundäres Minimum.

Der Reaktionstyp B hat eine zweite Variante (Abb. 18). Hier sinkt der RR so stark, daß der IOD diese Bewegung unmittelbar mitmacht. In der Erholungsphase klingt die Wirkung an den Körpergefäßen schon ab, die Gefäße erreichen ihren Ausgangstonus, während zur gleichen Zeit die Restdosis der Substanz noch zu genügen scheint, um den geringeren Augengefäßtonus auszuschalten. So wirkt der schon normalisierte Blutdruck auf noch relaxierte Augengefäße und bewirkt ein sekundäres Maximum im IOD.

Interessant im Hinblick auf die differenzierte Reaktivität der Augengefäße ist auch die klinische Feststellung, daß sich langfristige extreme Blutdruckveränderungen nicht, wie zu erwarten wäre, in entsprechenden IOD-Veränderungen reflektieren:

Sowohl Hypertoniker als auch Normotoniker haben überwiegend einen normalen IOD, das heißt: Während die Augengefäße unter physiologischen Bedingungen und kurzfristigen RR-Schwankungen eine nahezu passive Druckbewegung zeigen und die aktiven Gefäßreaktionen der übrigen Körperregion nicht mitmachen, ordnen sie sich in extremen Situationen - wie chronischen Blutdruckveränderungen und exzessiven experimentell erzeugten Reizen - in den Zustand des Gesamtkreislaufes ein: Beim Hypertoniker sind die Augengefäße in einem ähnlichen Kontraktionszustand, beim Hypotoniker in einem ähnlichen asympathikotonen schlaffen Zustand wie die Gefäße des übrigen Kreislaufs.

Die im Experiment nötigen extremen Reize (1. mechanischer Art: künstlich erzeugte Hypertonie in Kombination mit gleichzeitiger IOD-Senkung auf Null sowie 2. ein vollkommen unphysiologischer elektrischer Reiz am Halssympathikus), die zur Kontraktion der Augengefäße führen, beweisen, daß die Reaktionsweise der Augengefäße so angelegt sind, daß zu Gunsten eines hohen Kontraktionsschwellenwertes (der einer Ischämie durch Gefäßverengung während allgemeiner Blutdruckregulationen vorbeugt) eine passive Dilatation mit IOD-steigernder Wirkung einkalkuliert ist. Die Dilatation ist ihrerseits durch gleichzeitige IOD-Zunahme jedoch abgeschwächt, so daß keine Gegenregulation nötig und möglich ist.

Ob die Augengefäßwand beim Hypertoniker direkt zur aktiven myogenen Gegenregulation kommt oder ob die Muskulatur indirekt über eine gesteigerte Sensibilität auf adrenerge Reize (auf Grund erhöhter Vorspannung) kontraktionsfähig wird oder vielleicht sogar beide Mechanismen gleichzeitig wirken, ist nicht zu sagen.

Gegen ein Absinken des Blutdruckes kann das Auge nur bis zu einem gewissen kritischen Wert durch gleichzeitige Gefäßtonusabnahme den normalen IOD halten (analoge Situation des Hypertonikers mit normalem IOD wie beim Reaktionstyp C unserer Versuche).

Gegen ein weiteres Absinken des Blutdruckes unterhalb des kritischen Wertes besitzt das Auge keine Schutzmechanismen mehr. Da der Tonus schon sehr niedrig ist, könnte selbst eine hier wirksame CO_2 -Ansammlung nichts mehr ausrichten - der PTM kann unter den kritischen Öffnungsdruck fallen, die Folge ist ein Gefäßkollaps mit starker Widerstandserhöhung (Radiusverkleinerung) bis zur Stase, mit Vorrang in den Gebieten mit

geringstem physiologischen Blutdruck (Sehnervenkopf).

Diese ischämisierende Situation, ohne wirksame Gegenregulationsmöglichkeit, ist Ursache dafür, daß viele besonders der drucklosen Glaukome sich aus der Reihe der Hypotoniker rekrutieren.

Zur Frage der Durchblutung selbst, die ein Hauptziel der Vasodilatation ist, kann man folgendes sagen:

$$F = \frac{P_a - P_v}{R}$$

Die Stromstärke (F) ist direkt proportional abhängig vom Perfusionsdruck (arterio-venöse Druckdifferenz) und umgekehrt proportional der Resistenz (die in erster Reihe eine Funktion des umgekehrten Wertes der 4. Potenz des Radius der Gefäße darstellt). Sicher ist, da in allen Versuchen der Blutdruck abfiel, daß auch der Perfusionsdruck kleiner wird, was laut Gleichung eine Verringerung der Durchblutung zur Folge hat. Allein im Reaktionstyp A und mit geringerem Effekt in Typ B gibt es eine hohe Wahrscheinlichkeit der Durchblutungszunahme, da hier zwar der Zähler auch geringer wird, der Nenner jedoch durch die mit der Dilatation erwiesenen Radiusvergrößerung der Gefäße (die mit der 4. Potenz den Gefäßwiderstand senkt: $R = \frac{1}{4}$) bedeutend kleiner wird, so daß F insgesamt steigt. Versucht man die Möglichkeiten und Grenzen der Vasodilatatorenthherapie genau zu definieren, muß man die jeweiligen Blutdruck- / Augendruck-Konstellationen (RR / IOD) einzeln betrachten:

Gruppe A: Normaler IOD

- A 1. Bei systemischer Normotonie und normalem IOD ist, wie vorher ausgeführt, auf Grund des geringen PTM an den Augengefäßen von vorneherein ein geringerer

Tonus als in den übrigen Kreislaufgebieten zu erwarten, was die Wirksamkeit der Vasodilatoren scheinbar begünstigt. Je nach Zustand der Gefäße und applizierter Dosis sind hier alle vier in den Versuchen gefundenen Reaktionstypen zu erwarten (kurzfristige IOD-Erhöhung gilt als Zeichen einer positiven Wirkung-Dilatation).

- A 2. Bei systemischer Hypertonie und normalem IOD können Vasodilatoren günstig wirken, da sie den hohen Gefäßtonus und den Blutdruck gleichzeitig senken, so daß auch ein geringerer Blutdruck, der jetzt Normalwerte erreicht, in der Lage ist, die jetzt entspannten Gefäße weit zu stellen - durch die gute Blutdruckreserve kann es zumindest zu keinem schädlichen Gefäßkollaps kommen.
- A 3. Systemische Hypotonie und normaler IOD. Hier ist der transmurale Druck $PTM = P_a - IOD$ durch den von vorneherein sehr geringen P_a klein, was seinerseits einen geringen Gefäßtonus bedingt, so daß eine weitere Senkung unnötig ist - im Gegenteil kann ein weiterer Blutdruckabfall zu einem Gefäßkollaps mit Ischämie führen (in diesem Fall verursachen Vasodilatoren mit hoher Wahrscheinlichkeit den Reaktionstyp D unserer Versuchsreihe).

Gruppe B: Hoher IOD

Bei Augen mit erhöhtem IOD ist zu bemerken, daß hier von vorneherein der Gefäßtonus noch geringer sein muß als beim Normalauge, so daß eine zusätzlich tonussenkende Therapie unnötig erscheint. Es kommt im Gegenteil durch Blutdruckabfall auch hier zu einer weiteren PTM-Senkung, die leicht zu einem Gefäßkollaps führen kann.

Bei Glaukom ist noch folgendes zu berücksichtigen:
Während normalerweise der venöse Schenkel der Augengefäße einen Druckwert hat, der dem IOD zumindest gleicht, meist sogar 1 bis 3 mmHg darüber liegt, übersteigt der IOD beim Glaukom leicht den venösen Druck, wodurch es über eine Kompression des venösen Schenkels zu einer Erhöhung des venösen Druckes und damit zu einer Verringerung des Perfusionsdruckes ($P_a - P_v$) kommt, was entsprechend der Formel

$$F = \frac{P_a - P_v}{R}$$

zu einem Durchblutungsabfall führt. Dieser niedrige Fluß würde über einen P_a -Abfall nach Vasodilatoren durch einen noch geringer werdenden Perfusionsdruck weiter sinken, gleichzeitig würde der P_a -Abfall - wie oben schon beschrieben - zusätzlich über den beginnenden Gefäßkollaps (Radiusverminderung) auch den Widerstand erhöhen, was laut Gleichung den Durchblutungsabfall noch verstärkt. Für die Konstellation

B 1. Systemische Normotonie und erhöhter IOD (Glaukom) scheint eine Vasodilatatorenthherapie sinnlos. Die Konstellation

B 2. Systemische Hypertonie und Glaukom hat durch einen ausgeglichenen PTM die günstigste Prognose bei Glaukom. Eine Intervention mit Vasodilatoren scheint nicht opportun. Ausnahme: vor Augeneröffnungsoperationen. Hier wirkt sich besonders die blutdrucksenkende Wirkung aus. Es wird durch die RR-Senkung der transmurale Druck gesenkt, was einer möglichen intraoperativen Gefäßruptur nach plötzlichem Druckabfall entgegenwirkt. Auch eine

eventuelle Dosisüberschreitung kann hier nicht stören.

- B 3. Bei systemischer Hypotonie und Glaukom ist der PTM und damit der Gefäßtonus der niedrigste aller RR / IOD-Konstellationen. Hier ist ein Vasodilatator absolut kontraindiziert, da die Wahrscheinlichkeit eines Gefäßkollapses mit Ischämie in gefährdeten Regionen, wie dem Sehnervenkopf, zu groß ist.

Patienten mit systemischer Hypotonie und Glaukom sollten von einer Vasodilatatorenthherapie ausgeschlossen werden. Hier wäre in einzelnen Fällen eher eine vorsichtige, gut kontrollierte Vasokonstriktorenthherapie mit blutdruckerhöhendem Effekt zum Zwecke der Perfusionserhöhung und damit Durchblutungserhöhung angezeigt.

LEYDHECKER et al. fanden 1974 bei ihren Patienten mit Glaukom keine Druckerhöhungen nach Gaben von Vasodilatoren.

Um die Notwendigkeit der Blutdruckkontrolle bei der Beurteilung und dem Verlauf des IOD zu unterstreichen, sei noch auf einige Situationen hingewiesen:

Gäbe man z.B. einen Vasodilatator bei Glaukom, dann könnte man eine IOD-Abnahme registrieren, die auf den ersten Blick einen sehr günstigen Eindruck erwecken würde - in Wirklichkeit handelte es sich jedoch um einen schädlichen intraocularen Gefäßkollaps auf der Basis eines Blutdruckabfalles, der diese IOD-Senkung bewirkt.

IX. Zusammenfassung

Es wurde im Tierversuch die Wirkung von Vasodilatoren auf IOD- und RR-Veränderungen getestet, wobei Substanzen mit alpha-sympathikolytischer, wie auch Substanzen mit direkt am Muskel angreifender Wirkung untersucht wurden. Beide Gruppen zeigten einen dosisabhängigen RR-Abfall. Die IOD-Verläufe zeigten vier Reaktionstypen. Am häufigsten konnten IOD-Anstiege registriert werden, die auf eine direkte Dilatation der Augengefäße zurückzuführen sind. Die Wirkungen waren kurzfristig und reversibel. Die IOD-Anstiege blieben bis auf wenige Ausnahmen (3 von 95 ausgewerteten Positionen) innerhalb der als physiologisch akzeptierten Tagesschwankungen von 8 mmHg.

Es wurde versucht, die unterschiedlichen IOD-Bewegungen (IOD-Anstieg und -Abfall) bei abfallendem RR zu erklären, wobei hierfür der geringe transmurale Druck (PTM) und der entsprechend geringe Ausgangstonus der Augengefäße als ursächlich zu Grunde gelegt wurden. Man kann eine spezifische Wirkung von vasoaktiven Substanzen an Augengefäßen annehmen, die aber weniger pharmakologisch qualitativ als vielmehr durch den aus der Baueigenart des Auges resultierenden niedrigen Gefäßtonus rein quantitativ zu verstehen ist.

Es ist zu betonen, daß der Ausgangs (Ruhe)-Blutdruck, die Dosis sowie die cardiale Kompensationsfähigkeit den Kurvenverlauf maßgebend beeinflussen.

Da offensichtlich Dosisgröße und Tonusveränderung sowohl an den Augen als auch in den übrigen Körperregionen nicht einer linearen Funktion unterliegen, war es im Rahmen die-

ser Arbeit nicht möglich, eine Regel für das Auftreten der verschiedenen Reaktionstypen aufzustellen.

Es wird darauf hingewiesen, daß ein genügend hoher Restblutdruck erst die Möglichkeit einer positiven Dilatation der Augengefäße gibt, und daß aus der Konstellation RR/IOD schon vor einer eventuellen Behandlung therapeutische Konsequenzen zu ziehen sind.

Es ist zu beachten, daß Patienten mit systemischer Hypotonie oder Augenhochdruck von vorneherein durch einen kleineren transmuralen Druck einen geringeren Augengefäßtonus haben und somit eine Vasodilatoren-Therapie von vorneherein ineffektiv sein muß. Darüber hinaus kann diese Therapie einen hier ebenfalls geringen Perfusionsdruck über einen Blutdruckabfall noch weiter reduzieren, was zu einem schädlichen Durchblutungsabfall führt.

Es wird auf die unbedingt notwendige Blutdruckkontrolle bei Therapie mit Vasodilatoren hingewiesen, da ein nicht beachteter Blutdruckabfall nach Applikation nicht nur eine mögliche Dilatation zunichte macht, sondern auch in einen ischämisierenden Gefäßkollaps umschlagen kann.

Wenn auch die vasoaktive Wirkung am Auge stark blutdruckabhängig ist und nur als Kurzzeiteffekt auffällt, muß der kurzfristig reversiblen Entspannung zumindest die positive Wirkung einer "Gefäßgymnastik" zugesprochen werden, die, bei Dauerwiederholung, einer Strukturdegeneration der Gefäßwand bei chronischen Prozessen entgegenwirken könnte.

Es sollte auch bei akuten Verschlußsymptomen auf eine Vasodilatorenthherapie auf keinen Fall verzichtet werden, da die Mehrzahl der Verschlüsse inkomplett ist und somit auch nach verspätetem Therapiebeginn Situationsverbesserungen zu erwarten sind.

Man kann - durch den Kurzzeiteffekt unterstützt - annehmen, daß die geprüften Substanzen keinen Einfluß auf die Kammerwasserproduktion haben. Die kurzfristigen IOD-Schwankungen können als Zeichen des veränderten Gefäßfüllungszustandes gewertet werden.

Obwohl bei den von uns untersuchten "Vasodilatoren" eine Wirkung auf das Kammerwasser-System auszuschließen ist, kann diese Aussage natürlich nicht repräsentativ für alle Substanzen dieser Wirkgruppe sein.

Da, wie in den einführenden Kapiteln erwähnt, die Enzymsysteme des Kammerwasser produzierenden Ciliarkörper-Epithels äußerst sensibel auf verschiedenste pharmakologische Substanzgruppen reagieren, bleibt die Forderung, möglichst viele - auch die einer ophthalmologischen Therapie fremden Präparate - mittels der genauen Methode der direkten elektromanometrischen Messung auf IOD-verändernde Wirkung zu überprüfen.

X. Literaturverzeichnis

- ABOUL-ESH, E.: Physiology of the eye pertinent to anesthesia.
(IOC) International ophthalmology clinics. Anesthesia ophthalmology 13/2, 14-15, 1973.
- ABOUL-ESH, E.: Physiology of the eye pertinent to anesthesia.
(IOC) International ophthalmology clinics. Anesthesia ophthalmology 13/2, 12-14, 1973.
- BECKER, B.: The effect of hypothermia on aqueous humor dynamics, part III, turnover of ascorbate and sodium. Amer.J.ophthalm. 51, 1032-1039, 1961.
- BERROTH, R.,
THIEL, H.-J.,
van ZWIETHEN, P.A.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über einige klinisch gebräuchliche Glaukom- Provokationsteste.
Klin.Mbl.Augenheilk. 160, 600-605, 1972.
- BILL, A.: Autonomic nervous control of uveal blood-flow.
Acta physiolog.scand. 56, 70-81, 1962.
- BILL, A.: A method to determine osmotically effective albumin and gammaglobulin concentrations in tissue fluids, its application to the uvea and a note on the effects of capillary "leaks" on tissue fluid dynamics.
Acta physiol.scand. 73, 511-522, 1968.
- BILL, A.: The aqueous. Adler's physiology of the eye.
Saint Louis, 297-310, 1970.

- BILL, A. and
SVEDBERGH, B.:
Scanning electronmicroscopic studies
of the trabecularmeshwork and the canal
of Schlemm - an attempt of localite the
main resistance to outflow of aqueous
humor in man.
Acta ophthal. 50, 295-320, 1972.
- BLUMENTHAL, M.,
GITTER, K.A.,
BEST, M. and
GALIN, M.A.:
Fluorescein angiography during induced
ocular hypertension in man.
Amer.J.ophtal. 69, 39-43, 1970.
- BLUMENTHAL, M.,
GITTER, K.A.,
BEST, M. and
GALIN, M.A.:
Ocular circulation. Analysis of the effect
of induced ocular hypertension on retinal
and chorioideal bloodflow in man.
Amer.J.ophtal. 71, 819-825, 1971.
- BOKSAY, I.,
BOLLMANN, V.,
POPPENDICKER, K.:
Der Einfluß von 3,7Dimethyl -1- (5-oxy-
hexyl) Xanthin auf alpha-adrenerge
Effekte.
Arzneim. Forsch. 21, 1159-1177, 1971.
- BROADFOOT, K.D.,
GLOSTER, J. and
GRAEVES, D.P.:
Photoelektric method of investigating
the amount and oxygenation of blood in
the fundus oculi.
Brit.J.Ophth. 45, 161-182, 1961.
- BUCCI, M.G.,
NOVATI, M. und
SANTILLO, C.:
Die antagonistische Wirkung der lokalen
Verabreichung von Epinephrin und Pheny-
lephrin auf die durch Perfusion von auto-
logem sekundärem Kammerwasser her-
vorgerufene Augenhypertension bei
Kaninchen.
Albrecht v. Graefes Arch. Klin. exp.
ophthal. 185, 207-220, 1972.
- COMBERG, W.,
STROEWER, E.:
Die Augendruck-steigernde Wirkung ver-
schiedener Muskelaktionen und ihre Be-
deutung für klin. Verhältnisse.
Z. Augenhk. 58, 92-105, 1926.
- DRANCE, S.M.:
Studies in the susceptibility of the eye
to raised intraocular pressure.
Arch.Ophth. 68, 478-485, 1962.

- DUKE-ELDER, S.: System of ophthalmology. Vol. IV: Physiology of the eye, London 1968, 280-283.
- DUKE-ELDER, P.M.,
DUKE-ELDER, W.S.: The vascular response of the eye.
Zbl.d.ophthalm. 26, 326-327, 1932.
- EPPINGER, H.: Die Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn.
Springer Wien 1949, 18-34.
- ERNEST, J.T. and
POTTS, A.M.: Pathophysiology of the distal portion of the optic nerve IV. Lokal temperature as a measure of bloodflow.
Amer.J.Ophthal. 72, 435-444, 1971.
- FELDMANN, F.
et al.: Zitiert bei Heilmann, K. in "Augendruck, Blutdruck und Glaukomschaden" Stuttgart 1972, S. 14.
- FELLNER, R.,
SIMON, A.: Untersuchungen über die durchblutungsverbessernde Wirkung von BL 191 auf die Chorioidea des menschl. Auges.
Klin.Mbl.Augenheilk. 161, 439-444, 1972.
- FINK, A.J.,
FELIX, M.D. and
FLETCHER, R.C.: The electronmicroscopy of Schlemm's canal and adjacent structures in patients with glaucoma.
Transactions of the American ophthal. Society, Vol. LXX, 82-103, 1973.
- FÖDÖ, V.: Die ophthalmologische Anwendung von Bencyclan und die ophthalmodynamographische Registrierung und seine Wirkung auf die Gefäße des Gehirns.
Arzneim. Forsch. (Drug.Bes.) 20, 1450-1452, 1971.
- FRIEDMANN, E.
and OAK, S.M.: Chorioideal microcirculation in vivo.
Bibl. Anat. 7, 129-132, 1965.
- FRIEDMANN, E.,
SMITH, T.R. and
KUWABARA, T.: Retinal microcirculation in vivo.
Invest.ophthal. 3, 217-226, 1964.

- GENEE, E.: Manometrische Untersuchungen über die Abhängigkeit des Augeninnendruckes vom allgemeinen Kreislaufverhalten unter besonderer Berücksichtigung des Glaukomauges.
Albrecht v. Graefes Arch. Klin.exp. Ophthal. 190, 109-132, 1974.
- HAGEN, S.: Die Regeneration des Kammerwassers im menschl. Auge.
Kl.Mbl.Augenheilk. 64, 187-194, 1920.
- HARRINGTON, D.O.: The pathogenesis of the glaucoma field. Clinical evidence, that circulatory insufficiency in the optic nerve is the primary cause of visual field loss in glaucoma.
Amer.J.Ophthal. 47, 177-185, 1959.
- HAYREH, S.C.,
REVIE, J.H.S. and
EDWARDS, J.: Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve changes in glaucoma.
Brit.J.Ophthal. 54, 461-472, 1970.
- HEILMANN, K.: Augendruck, Blutdruck und Glaukom-schaden.
Stuttgart 1972.
- HEINSIUS, E.,
FLAMM, P.: Ophthalmologische Erfahrungen mit dem neuen Xanthinkörper BL 191.
Wochenschrift für Klinik und Praxis, 68, 1540-1548, 1973.
- HONEGGER, H.: Untersuchungen der zentralen Durchblutung mit Hilfe der Ophthalmodynamographie.
(Sonderdruck) Folia Angiologica, Vol. XXI, 7-8, 1973.
- HORWATH, L.G.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen der Wirkung von Bencyclan bei Kraftfahrern.
Arzneim. Forsch. (Drug.Res.) 20, 1455-1457, 1971.
- KINSEY, V.E.: Transfer of ascorbic acid and related compounds across the blood - aqueous barrier.
Amer.J.Ophthal. 30, 1262-1266, 1947.

- KLAUSBERGER, E.,
RAJNA, P.: Cerebrale Circulationsvorgänge unter der Einwirkung von Bencyclan. *Arzneim. Forsch.* 20, 1457-1459, 1970.
- LATIES, A.M.: Centralretinal artery innervation. *Arch.Ophthal.* 77, 405-409, 1967.
- LAMBER, H.: Treatment of atrophy of the optic nerve. *Arch. Ophthal.* 16, 555-568, 1936.
- LENGYEL, E.: Gerontologische Bewertung der Wirkung von Bencyclan. *Arzneim. Forsch. (Drug.Res.)* 20, 1445-1447, 1970.
- LEWIS, D.H.,
MELANDER, S.: Competitiv effects of sympathetic control and tissue metabolism on resistance and capacitance vessels and capillary filtration in skeletal Muscle. *Acta phys.scand.* 56, 162-188, 1962.
- LEYDHECKER, W.,
WALLER, W.,
KRIEGELSTEIN, G.: Die Wirkung gefäßerweiternder Medikamente auf den IOD-Druck. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 164, 293-297, 1974.
- LOBSTEIN, A.,
BRONNER, A.,
NORDMANN, J.: De l' intérêt de la dynamometrie dans le glaucome simple. *Ophthalmologica* 139, 625-633, 1963.
- LÖWENSTEIN, A. und
KAHN, R.H.: Über die Druckschwankungen im Säugerauge nach teilweiser Entleerung bei langdauernder manometrischer Messung. *Arch.f.Ophthalm.* 109, 433-453, 1922.
- Mc LEAN, J.M.: Management of the primary glaucomas. *Amer.J.Ophthal.* 44, 323, 334, 1957.
- MÜLLER-JENSEN, K.: Einfluß der Allgemeinnarkose auf den Augeninnendruck. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 145, 525-534, 1964.

- NESTOROW, A.P.: Role of the blockage of Schlemm's canal in pathogenesis of primary open angle glaucoma.
Amer.J.Ophthalm. 70, 691-696, 1970.
- NIEDERMEYER, S.: Betrachtungen zur Frage der vasogenen Glaukomkomponente.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 158, 303-309, 1957.
- NIESEL, P.: Messungen von experimentell erzeugten Änderungen der Aderhautdurchblutung beim Kaninchen.
Basel 1962, 4-8.
- NIESEL, P.: Messungen von experimentell erzeugten Änderungen der Aderhautdurchblutung beim Kaninchen.
Basel 1962, 36-37.
- REDDY, D.V.N.,
ROSENBERG, C. and
KINSEY, V.E.: Steady state distribution of free aminoacids in the aqueous humor, vitreous body and plasma of the rabbit.
Exp. Eye Res. 1, 175-181, 1961.
- RICHARDSON, K.T.: Pharmacology and toxicology, cellular response to drugs, effecting aqueous dynamics.
Arch. Ophthal. 89, 65-84, 1973.
- RODENHÄUSER, J.H.: Uveadurchblutung und Augendruck.
Stuttgart 1963, 3-17.
- RODENHÄUSER, J.H.: Uveadurchblutung und Augeninnendruck.
Stuttgart 1963, 69-70.
- RODENHÄUSER, J.H.: Uveadurchblutung und Augendruck.
Stuttgart 1963, 62-66.
- RODENHÄUSER, J.H.: Uveadurchblutung und Augeninnendruck.
Stuttgart 1963, 88-93.
- RODENHÄUSER, J.H.,
RÜGER, K.: Zur Behandlung von Durchblutungsstörungen der Aderhaut.
Klin.Mbl.Augenheilk. 155, 817-827, 1969.
- SACHSENWEGER, R.: Der Einfluß des Bluthochdrucks auf die Prognose des Glaukoms.
Mbl.Augenheilk. 142, 625-633, 1963.

- SCHMIEDEBERG, W.,
THIEL, H.J.,
van ZWIETHEN, P.A.:
Vergleichende tierexperimentelle
Untersuchungen über den Einfluß
von Muskelrelaxantien und Narkotika
auf den intraocularen Druck.
Klin.Mbl.Augenheilk. 158, 819-825,
1971.
- SOBIANSKY, J.:
Der Augendruck und sein Einfluß auf
den Blutkreislauf in der Netzhaut.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophth.
135, 383-400, 1936.
- SOLOSKO, D.:
Preoperativ evaluation and prepara-
tion of the patient.
(IOC) International ophthalmology
clinics (Anaesthesia in ophthalmology)
13/2, 75-76, 1973.
- SUSON, E.B. and
SCHULTZ, R.C.:
Blood in Schlemm's canal in glaucoma
suspects.
Arch.Ophthal. 81, 808-812, 1969.
- THIEL, R.:
Hornhautpulsation, Blutdruck und
Augendruck.
Berlin, Dtsch.Ophth.Gesellschaft 47,
198-206, 1928.
- THIEL, R.:
Die Physiologie und Pathologie des
Augeninnendruckes.
Kurzes Handbuch der Ophthalmologie.
Berlin 1931 IV, 666-699.
- TRIPATHI, R.C.:
Mechanism of aqueous outflow across
the trabecular wall of Schlemm's canal.
Exp. Eye Res. 11, 116-121, 1971.
- VANDEBURG, D.
and DRANCE, S.M.:
Studies on the effect of artificial ly
raised intraocular pressure.
Amer.J.Ophth. 62, 1048-1063, 1966.
- VRABEC, F.:
The amorphous substance in the tra-
becular meshwork.
British J. Ophth. 41, 20-24, 1957.
- WESSELY, K.:
Experimentelle Untersuchungen über
den Augendruck, sowie über qualita-
tive und quantitative Beeinflussung des
intraocularen Flüssigkeitswechsels.
Arch.Augenheilk. 60, 1-48, 1908.

- WOLFF, J.: Inner surface of regions in the anterior chamber taking part in the regulation of the intraocular tension, including the demonstration of the covering viscous substance.
Docum.ophth. 25, 113-149, 1968.
- ZWIEAUER, A.,
BORNSCHEIN, H.
and DEUTSCH, E.: The effect of the anticoagulants on the clotting in the plasmoid fluid and its significance for the intraocular pressure.
Amer.J.Ophth. 34, 1403-1406, 1951.

Allgemeine Literatur

- KUSCHINGSKY, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
und LÜLLMANN, H.: Stuttgart 1972.
- KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Stuttgart 1970.
- MOSES, R.A.: Adlers Physiology of the eye.
Saint Louis 1970, 249-310.

Lebenslauf

Hildor-Konrad Bell, geboren am 17.1.1942 in Hermannstadt/Siebenbürgen als Sohn der Hermine-Mathilde und des Ingenieurs Hildor-Werner Bell.

In Mediasch/Siebenbürgen besuchte ich die Grundschule, anschließend die deutsche Sektion des staatlichen Lyzeums (früher Stefan Ludwig Roth-Gymnasium), wo ich 1961 das Abitur bestand.

Nach dem Abitur war ich ein Jahr praktisch tätig - zunächst als Arbeiter in einer Konservenfabrik, dann als Statistiker in einem technischen Büro. Im Sommer 1962 bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Fakultät für Humanmedizin der Medizinisch-Pharmazeutischen Akademie in Tirgu-Mures (Neumarkt/Mieresch).

Nach erfolgreichem Abschluß des ersten Studienjahres übersiedelte ich Ende 1963 im Rahmen der Familienzusammenführung in die Bundesrepublik.

Hier mußte ich 1964, da ich erst 2 Semester studiert hatte (Voraussetzung für ein nahtloses Weiterstudium für Aussiedler sind 3 absolvierte Semester), durch eine Sonderprüfung am Staatl. -Naturwissenschaftl. -Mathematischen Gymnasium in Wuppertal mein in Siebenbürgen erworbenes Abitur anerkennen lassen. Nach dem Physikum 1966 in Münster/Westf. setzte ich mein Studium in Düsseldorf an der damaligen Medizinischen Akademie (heute Universität Düsseldorf) fort.

1969, in dem Jahr, in dem ich mein Studium hätte abschließen sollen, heiratete ich die Kollegin Dr. Christiane Molitoris, die damals Assistenzärztin war. Im Mai 1970 wurde unsere erste Tochter geboren. Da meine Frau ganztätig beschäftigt war, übernahm ich notgedrungen die Mutterpflichten. Erst als meine Frau später eine Praxis übernahm und in der

Lage war, eine Hausangestellte zu nehmen, konnte ich, aus dem familiären Engagement entlassen, in Mainz mein Studium abschließen. Vor dem Staatsexamen im Wintersemester 1975/76 arbeitete ich ca. 3 Semester an der Erstellung meiner Doktorarbeit. Nach dieser intensiven Beschäftigung mit augenmedizinischen Fragen entschied ich mich, die Facharztausbildung in Augenheilkunde anzustreben.

Hildor-Konrad Bell

